

EXTENSIVO

CLÍNICA MÉDICA
Infectologia v. 1



Durval Alex Gomes e Costa

E-BOOK

PATOGÊNESE DO HIV E AIDS

Durval A. G. Costa



Você **conhece** as principais **características** da estrutura do **HIV** e de sua apresentação na **infecção** inicial?

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi descoberta devido aos casos de infecções pulmonares entre pacientes homossexuais no início da década de 1980 nos Estados Unidos. Essas infecções eram causadas por um fungo, o *Pneumocystis jirovecii*, levando a casos de pneumocistose. A mortalidade era de 100%, e a doença passou a ser conhecida como a “infecção gay”.

A doença começou a aparecer em usuários de drogas e após transfusões sanguíneas; a partir de então foi possível estabelecer o risco de transmissão, que se dava por meio de relações sexuais e contatos com sangue. Dada a alta mortalidade, a doença tomou proporção astronômica, e em 1983 o vírus causador foi identificado, muito semelhante a um que já era conhecido nos macacos – o SIV –, ganhando nome semelhante para humanos: HIV ou vírus da imunodeficiência humana. Pela sua semelhança estrutural com o HTLV, chegou a ser batizado inicialmente como HTLV-3, mas posteriormente foi adotado o nome HIV. Sabe-se, entretanto, que a infecção pelo HTLV não apresenta quase nenhuma semelhança com

a infecção pelo HIV, já que o HTLV se relaciona a alguns tumores (linfoma e leucemias) e apenas à paraparesia espástica tropical, doença no feixe nervoso da medula que pode ocorrer na infecção inicial.

Desde o seu conhecimento, o HIV é o vírus que mais coleciona recordes. Teve rápida aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para uso de zidovudina no tratamento, que já existia para a terapêutica de tumores de próstata. Mas, a droga que mudou a mortalidade no início da epidemia foi o sulfametoxazol-trimetoprima, porque tratava a pneumocistose, doença que mais matava na época, mesmo antes do AZT. É também a doença com mais estudos científicos e investigação de novas drogas e vacinas até hoje dadas sua importância e disseminação pelo mundo.

A partir da década de 1990, especialmente a partir de 1996, a combinação de drogas efetivas no controle do HIV transformou a doença em crônica, mudando o paradigma da infecção e estabilizando o número de mortes anualmente. A tendência atual da doença é a pauperização, já que os custos do tratamento são muito elevados em países que, diferentemente do Brasil, não fornecem gratuitamente o tratamento.

1.2 CONHECENDO O VÍRUS

O vírus pertence à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos. Uma vez integrado ao material genético da célula, o DNA pró-viral é transcrito e traduzido em proteínas virais que, em última análise, originam novas partículas virais infectantes. Existem 2 tipos de HIV descobertos. São eles:

- 1. HIV 1:** é responsável pela maior parte das infecções no mundo. As terapias antirretrovirais são feitas para ele, assim como a maioria dos exames de identificação, como ELISA e *western blot*. São mais agressivos e evoluem para óbito com mais frequência;
- 2. HIV 2:** existente quase que exclusivamente na África, este vírus tem evolução lenta, mas péssima resposta à terapia antirretroviral atual, sendo muito difícil o tratamento. No Brasil, por lei, sempre que é

solicitada sorologia para HIV, os 2 tipos são testados, mas não há casos recentes descritos desse tipo de infecção no país.

Quando se fala no HIV, deve-se lembrar que sua estrutura genômica possui genes com função estrutural e função regulatória. O genoma do HIV contém genes para 3 proteínas estruturais básicas e, no mínimo, 5 outras proteínas regulatórias, que incluem glicoproteínas de membrana. Veremos primeiramente a estrutura genômica e, depois, a estrutura morfológica (proteínas).

Quadro 1.1 - Genes estruturais e acessórios

| | |
|-------------------------|--|
| Gag | Significa grupo antigênico; com o gene Env, codifica as glicoproteínas da membrana viral e a cápsula do núcleo viral |
| Pol | Significa polimerase; faz codificação para transcriptase reversa e outras enzimas |
| Env | Significa envelope; é responsável pela diversidade genética das proteínas do envelope, o que dificulta a produção de vacinas (mutações frequentes) |
| Genes acessórios | São 6 genes: vif, vpu, vpr, tat, ver e nef. Aumentam a complexidade genética e, com isso, a dificuldade de vacinas. No caso do tat e do rev, são proteínas reguladoras que se acumulam no núcleo e se ligam a regiões definidas do RNA viral |

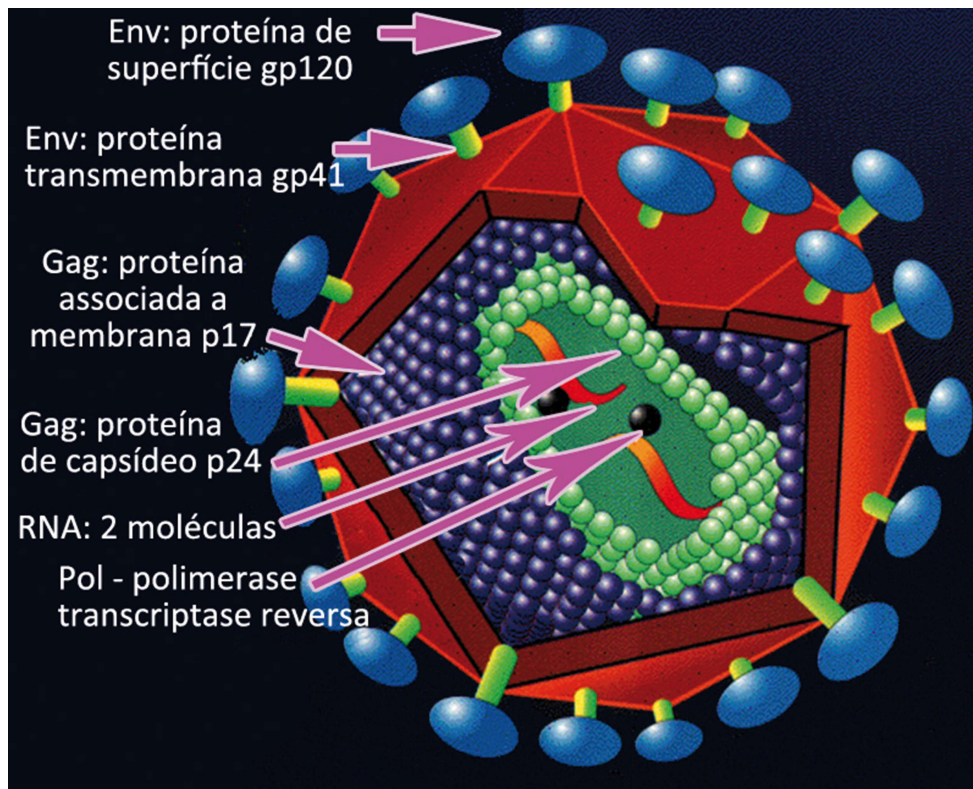
Quanto à estrutura morfológica, em cada vírus 72 complexos glicoproteicos ficam integrados a uma membrana proteica. As glicoproteínas associadas são representadas no Quadro 1.2.

Quadro 1.2 - Principais proteínas virais

| | |
|---------------------|--|
| Gp120 | Glicoproteína externa; pode ser detectada no soro ou no tecido linfático dos infectados, exatamente pela característica de ser externa |
| Gp41 | Glicoproteína transmembrana; fica interligada com a gp120 |
| P17 | Proteína da matriz; é presa ao interior da membrana lipoproteica viral |
| Antígeno p24 | Presente no núcleo, é utilizada para o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV |
| P66 | Significa transcriptase reversa |

Muitas dessas proteínas virais são utilizadas no diagnóstico da infecção pelo HIV. Portanto, é preciso conhecer a estrutura viral, já que algumas são específicas do HIV, conforme será discutido adiante.

Figura 1.1 - Molécula do HIV



Nota: cada tipo de proteína está relacionado a um tipo de gene.

Fonte: adaptado de El VIH/SIDA en Bolivia: una amenaza que continúa creciendo, 2014.

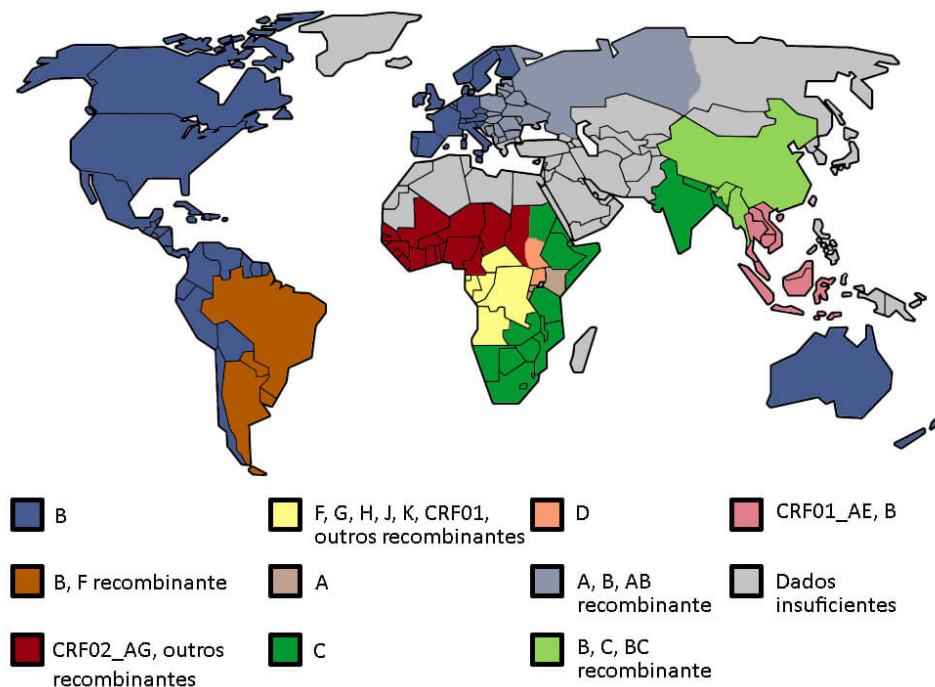
Ainda falando do vírus em si, cada tipo de HIV (tipo 1 ou tipo 2) subdivide-se em tipos distintos. Mas qual é a importância dos subtipos na infecção pelo HIV?

Os subtipos (variantes genômicas) do HIV não se transformam em novos vírus, mas mudam características, como agressividade na infecção aguda, cronicidade e resistência primária a algumas classes de medicamentos. Entretanto, o fator mais importante dos subtipos é que alguns deles são menos transmissíveis, fato que tem levado a estudos cada vez mais profundos sobre essa característica. O HIV tipo 1 é subdividido em grupos:

1. **M (Major):** mais comum – A, B, C, D, E, F, G, H, I;
 2. **O (Outlier):** apenas 1 subtipo;
 3. **N (Non-O non-M):** incomum;
 4. **P (Pending new cases):** descoberto em 2009.
-

No Brasil, os subtipos mais comuns do HIV tipo 1 são o B (64%), C (17%) e o F (11%), todos do grupo M (*major*), apesar de atualmente serem encontrados cada vez mais subtipos mistos ou outros do HIV 1.

Figura 1.2 - Subtipos no mundo



Nota: o principal motivo de conhecer esse dado é que, provavelmente, diferentes subtipos estão relacionados com menor transmissibilidade, risco de resistência primária, entre outras características.

Fonte: site Public Broadcasting Service, 2006.

1.3 TRANSMISSÃO DO HIV

A transmissão do HIV está relacionada ao contato com secreções que apresentam vírus e ao sangue do paciente infectado. É importante ressaltar que o tempo de vida do vírus fora do corpo em uma gota de sangue parece ser pequeno, o que dificultaria a transmissão de um

vírus por meio de instrumento com sangue coagulado, por exemplo. Da mesma maneira, não há risco de transmissão de contato com sangue infectado em pele íntegra, mas esse risco está presente em caso de lacerações na pele ou contato com mucosas oculares, por exemplo.

Na gestação, a transmissão do HIV ocorre principalmente no terceiro trimestre e no parto (momento com maior risco de contato do sangue da mãe com a criança).

1.3.1 Principais mecanismos de transmissão

1. Sem risco (desde que sem sangue):

- a) Saliva;
- b) Urina;
- c) Fezes;
- d) Lágrimas;
- e) Suor.

2. Com risco:

- a) Relação sexual: oral, anal ou vaginal;
- b) Contato com sangue: usuários de drogas intravenosas, transfusões não realizadas por meio de banco de sangue, contato com materiais perfurocortantes (agulhas, bisturis, alicates de unha etc.);
- c) Transmissão materno-fetal;
- d) Aleitamento materno.

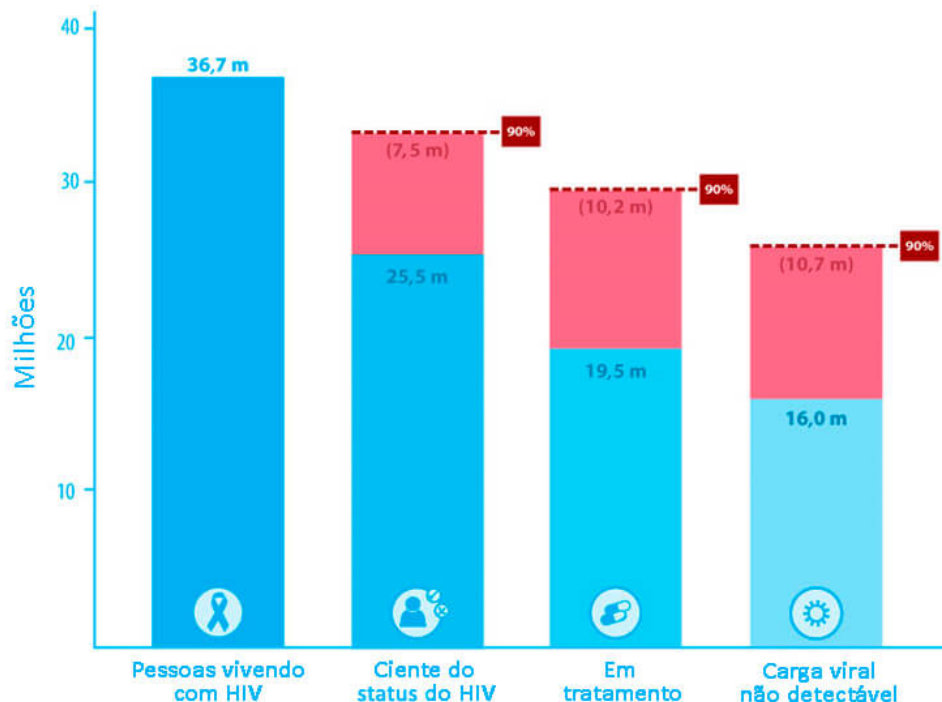
1.4 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com dados da UNAIDS, no boletim *Global AIDS Monitoring*, publicado em 2019, observou-se diminuição da mortalidade de casos de AIDS no mundo com melhoria das condições de tratamento a partir das recomendações de tratamento antirretroviral para todos estabelecida pela Organização Mundial da Saúde em 2016. Há a expectativa da eliminação da doença, como proposto até 2030, incluindo as campanhas de tratamento para todos, já que pacientes com carga viral indetectável não transmitem facilmente o HIV, além de que as medidas de prevenção, o uso da profilaxia pós e pré-

exposição e a detecção de novos casos, ainda sem doença, estão cada vez eficazes. Estas medidas são consideradas importantes na eliminação do vírus.

Ainda de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1,7 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV apenas em 2018, além do que este número anual tem caído desde 2010, e há no mundo 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS. Além disso, o número de mortes anuais pelo HIV no mundo diminuiu em 1 terço de 2004 para 2018 (de 1,3 milhão para 770 mil).

Figura 1.3 - Cascata do cuidado contínuo do HIV



Nota: dos 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, apenas 16 milhões estariam com carga viral não detectável.

Fonte: HIV/AIDS data by WHO region from the WHO Global Health Observatory database, 2016.

O principal mecanismo para avaliar os dados brasileiros relacionados ao HIV é o *Boletim Epidemiológico de HIV*, que foi publicado pelo Ministério da Saúde em dezembro de 2018.

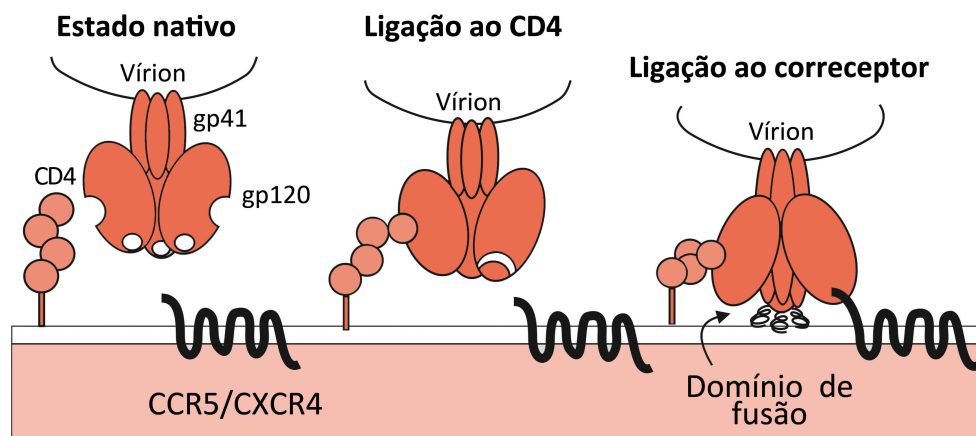
A taxa de detecção de HIV/AIDS para novos casos continua caindo nos últimos anos no Brasil e é maior na região Sul, seguida da região Norte. A Região Sudeste é a que tem maior população vivendo com HIV/AIDS. Os homens são prevalentes nas novas infecções, principalmente homens que fazem sexo com homens, e a relação entre homens e mulheres é de 2,2 homens para cada mulher.

A maior parte dos casos de HIV se concentra na idade entre 25 e 39 anos e os novos casos continuam aumentando, principalmente em jovens entre 15 e 25 anos.

1.5 PATOGÊNESE

A infecção pelo HIV leva a quadros de infecção, principalmente em células que expressam o antígeno CD4, ao qual o vírus se une. Para que ele entre, é necessário haver receptores dele para promover essa entrada, que podem ser de 2 tipos, CXCR4 ou CCR5, este último o mais frequente. Pode acontecer de haver infecção ainda no epitélio, por meio das células de Langerhans, e o vírus já passar a barreira da pele em célula infectada.

Figura 1.4 - Aspecto da ligação do vírus ao linfócito



Nota: observe as 3 fases da ligação – o estado nativo, a ligação propriamente dita e a ligação ao coreceptor, no domínio de fusão.

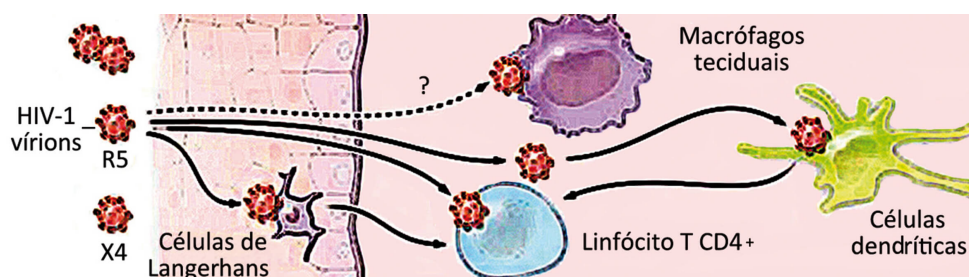
Fonte: adaptado de *Basics of the virology of HIV-1 and its replication*, 2005.

Uma vez dentro da célula, o vírus pode replicar-se, levando-a à morte, ou integrar o seu genoma ao da célula hospedeira e permanecer latente por um período variável. Outras células infectadas pelo HIV são os linfócitos B, as células dendríticas e os macrófagos. Os linfócitos B são afetados tanto diretamente, pela infecção, quanto pelos efeitos indiretos sobre a função dos linfócitos T CD4+, o que pode levar à hipergamaglobulinemia policlonal e à diminuição da resposta a novos antígenos.

Os macrófagos atuam como reservatórios para o HIV e servem para disseminá-lo para outros órgãos.

A imunodeficiência relacionada à infecção pelo HIV é mista, já que acomete componentes tanto do sistema imune celular quanto do humoral.

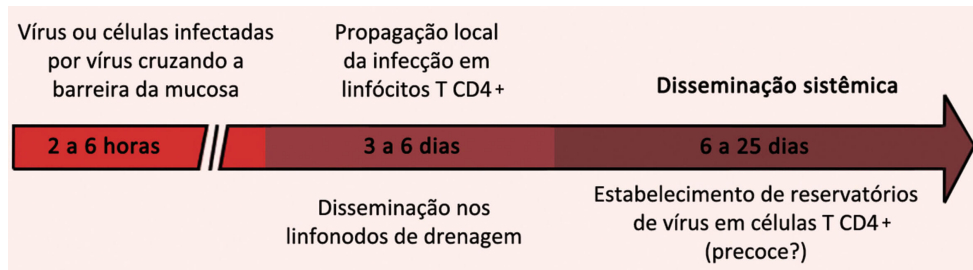
Figura 1.5 - Patogênese da penetração viral por relação sexual (epitélio peniano ou da endocérvice)



Fonte: adaptado de *Acute HIV-1 infection*, 2011.

Na Figura 1.5, podemos observar que o vírus necessita de receptores específicos expressados (R5 ou X4) para entrar. Isso é importante para entender o mecanismo de ação de drogas antirretrovirais. A entrada pode acontecer pelo próprio vírus ou pela célula de Langerhans, que é contaminada ainda no epitélio. Ainda não se sabe exatamente se os macrófagos teciduais são infectados primariamente. O certo é que, além de linfócitos T CD4+, células dendríticas e linfócitos B também sejam infectados.

Figura 1.6 - Determinação do tempo de infecção do momento em que o vírus entra no epitélio até a disseminação da infecção



Fonte: adaptado de *Acute HIV-1 infection*, 2011.

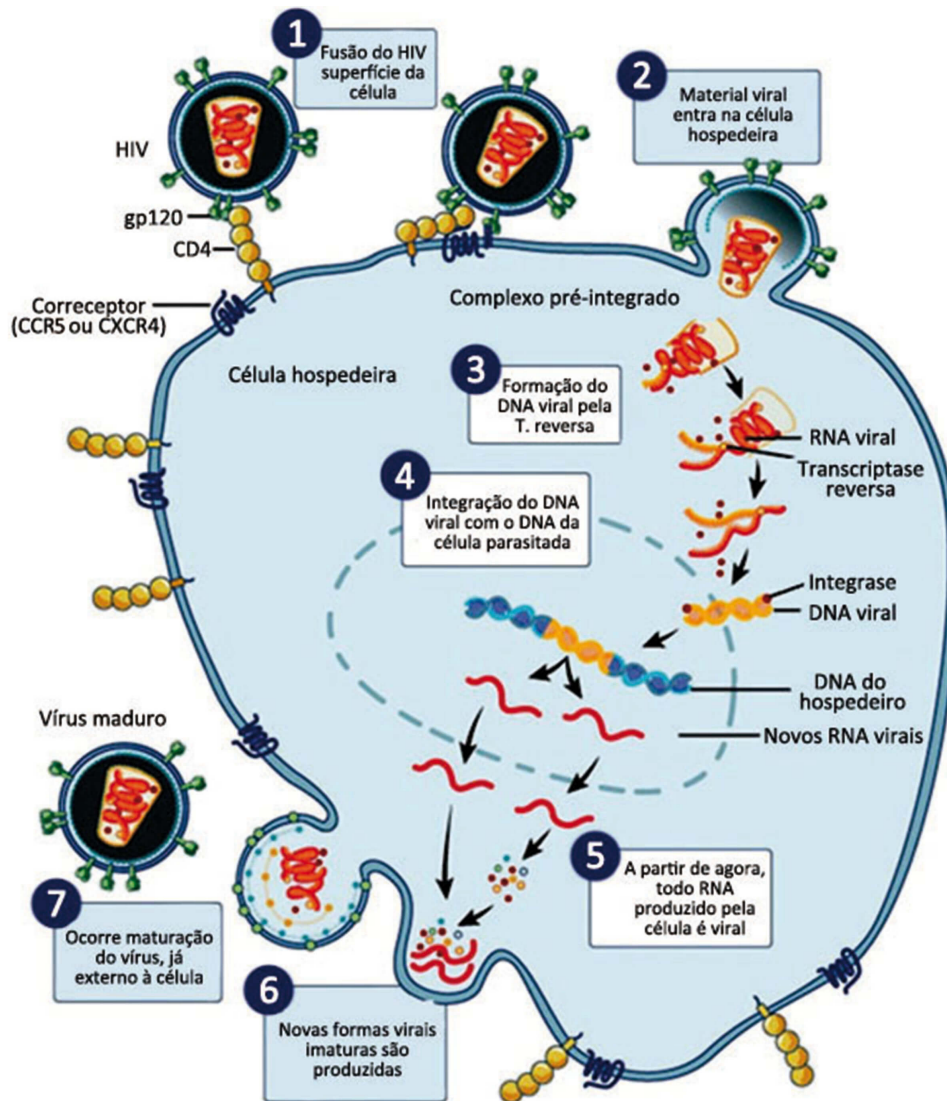
O ciclo de entrada do HIV é dividido em fases, e é importante conhecer os pontos de ação viral, pois, ao falar de medicações que combatem o vírus, em vários desses pontos é que as medicações agem. Portanto, a partir do momento em que o vírus está dentro do corpo humano e encontra uma célula para parasitar, o ciclo pode ser dividido de acordo com o descrito no Quadro 1.3.

Quadro 1.3 - Divisão do ciclo

| | |
|--------------------------------|---|
| 0 - Ligação | O vírus acopla-se à célula, geralmente pelos receptores CCR5 ou CXCR4 |
| 1 - Fusão | Neste momento, ocorre a fusão da membrana viral com a da célula hospedeira |
| 2 - Descompressão | Há a liberação de genes e enzimas virais dentro do citoplasma do hospedeiro |
| 3 - Transcrição reversa | Há a formação de fita de DNA viral a partir do RNA |

| | |
|------------------------------------|---|
| 4 - Integração genômica | Ocorre integração do DNA viral com o DNA do hospedeiro. A partir desse ponto se considera que a célula, e conseqüentemente o corpo humano, está infectada pelo vírus; para isso, a enzima integrase é utilizada |
| 5 - Replicação genômica | O DNA da célula é utilizado para produzir material genético viral |
| 6 - Síntese proteica | O ribossomo da célula é utilizado para a produção de proteínas virais; para isso, a enzima protease é usada |
| 7 - Formação de novos vírus | Com proteína e material genéticos produzidos, novas cápsulas são sintetizadas e novos vírus são liberados na circulação |

Figura 1.7 - Ciclo de entrada do vírus HIV



Fonte: adaptado de National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2018.

Atualmente, muito se discute sobre o papel da resposta inflamatória do paciente na primoinfecção pelo HIV, principalmente o papel das células intestinais. É sabido que aqueles que apresentam infecção, mas não desenvolvem AIDS, apresentaram, no momento da infecção inicial pelo HIV, melhor resposta inflamatória com estímulo das placas de Peyer intestinais e tendência a controle de replicação viral sem necessidade de medicamentos. Isso é chamado de imunossenescência do HIV, e o paciente recebe o nome de respondedor de elite, pois haverá controle de replicação viral pelo próprio organismo, independentemente do uso de medicamentos.

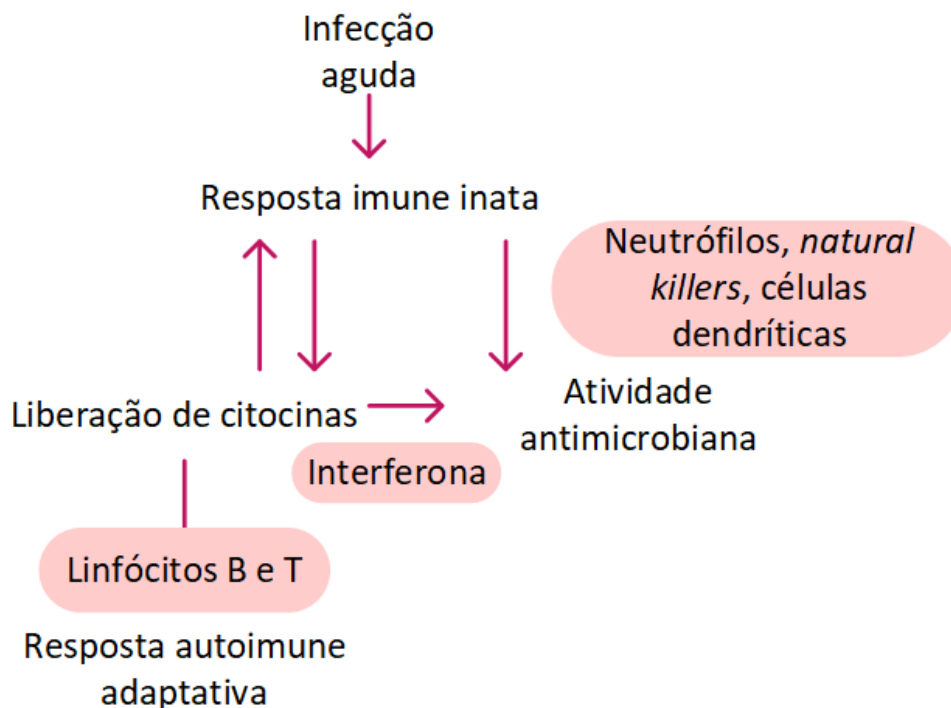
Em compensação, aquele que apresenta má resposta inflamatória (humoral e celular), com baixo estímulo das placas de Peyer intestinais, desenvolve a doença mais pregressamente, com maior risco de AIDS em pouco tempo.

Pessoas que levaram muito tempo para iniciar o tratamento contra o HIV, ainda que tenham CD4 alto, têm maior risco de inflamação crônica pelo vírus, incluindo inflamação em vasos, desencadeando aterosclerose, o que aumentaria a chance de doenças vasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, aumentando a chance de neoformações. É importante lembrar que pacientes com CD4 baixo já têm aumentada a incidência de alguns tumores, como os linfomas. Em pacientes com inflamação crônica por HIV não tratado, mesmo com CD4 alto, o risco é maior do que na população em geral pelo estímulo de neoformações em resposta à inflamação crônica.

O intestino é o sítio primordial na patogênese da infecção pelo HIV. A infecção primária leva às alterações intestinais relacionadas a seguir.

- a) Injúria da mucosa intestinal (enteropatia com apoptose de enterócitos, disfunção e defeitos no reparo da mucosa, síndrome de má absorção);
- b) Perda maciça de LTCD4 local (LTM) – tecido linfático e lâmina própria;
- c) Disseminação de produtos provenientes da microbiota local (antígenos e polissacarídeos) – ativação imune (cascata de citocinas – interferona tipo 1) e replicação viral (ciclo);
- d) Influxo de LTCD4 ativados para o intestino.

Figura 1.8 - Mecanismos normais da resposta imune inata



Fonte: elaborado pelo autor.

Como podemos ver na Figura 1.8, mecanismos normais desencadeados em um processo de resposta imune inata levam, ao final, a uma resposta imune adaptativa. Podem produzir linfócitos B e T, interferona, ou ainda neutrófilos, linfócitos *natural killers* ou células dendríticas. O HIV impede essa cascata, bloqueando a resposta imune inata a partir da inflamação crônica desde a infecção inicial, e leva à falência desse sistema de proteção habitual.

A partir dessa imunopatogênese, o perfil do paciente pode ser dividido nos tipos descritos a seguir:

- 1. Controladores de elite (*elite controllers*):** são pacientes que, apesar de terem a infecção pelo vírus, têm capacidade importante de controle da viremia. A viremia é indetectável (< 50 cópias/mL) mesmo sem o uso de medicamentos;
- 2. Não progressores de longo termo (*long-term non-progressors*):** apresentam infecção pelo HIV e carga viral detectável baixa, entretanto evoluem para doença, em média, 8 anos após a infecção inicial. A contagem de CD4, em geral, está acima de 500/mm³;

3. Não progressores (*non-progressors*): apesar da carga viral detectável, não evoluem para doença e têm resposta celular vigorosa, multiespecífica, policlonal e mantida;

4. Progressores rápidos (*rapid progressors*): evoluem para doença em até 6 meses e não apresentam resposta celular inicial efetiva.

Você **conhece** as principais **características** da estrutura do **HIV** e de sua apresentação na **infecção** inicial?

O HIV tem estrutura simples, e as proteínas Gp120, gp41 e p24 são as mais importantes, a última sendo usada no diagnóstico mais moderno. A partir da infecção inicial, o paciente pode ser controlador de elite, não progressor de longo tempo (mais frequente), não progressor ou progressor rápido da infecção pelo HIV.

INFECÇÃO PELO HIV E AIDS

Durval A. G. Costa

2

Como fazer o **diagnóstico** laboratorial de **infecção** pelo **HIV**?

2.1 TIPOS DE INFECÇÃO

Existem 3 momentos na infecção pelo HIV, caracterizando a história natural do vírus: o HIV agudo, o HIV latente e a fase AIDS. Acompanhe, a seguir, a descrição dos 3 momentos.

2.1.1 HIV agudo

Ocorre no início da infecção e nem todos os pacientes apresentam os sintomas clássicos. Quando sintomático, confunde-se frequentemente com síndromes *mono-like*.

2.1.2 HIV latente

Refere-se ao período em que o vírus se encontra no corpo humano, mas não causa lesões em grande monta. Ocorrem equilíbrio do corpo com o vírus e estabilização de células CD4 parasitadas, o que ainda deixa o paciente com boa resposta celular durante algum tempo. A média brasileira de tempo de latência, do momento em que o vírus entra no corpo até causar AIDS, é de 8 anos. Nessa fase, ainda que a imunidade de CD4 seja boa, as reações inflamatórias continuam a ocorrer, danificando vasos e causando inúmeras outras alterações, inclusive tumores. Esta fase é a grande responsável pela

transmissão, pois o paciente nada sente, mas passa vírus pelo esperma, pelo sangue ou pela secreção vaginal.

2.1.3 HIV fase AIDS

Neste momento, quebra-se o equilíbrio de linfócitos T CD4 e outras infecções oportunistas aparecem. É a fase de complicações da doença, com óbito certo caso o tratamento ideal não seja realizado.

Convém memorizar a sequência de acontecimentos até chegar à fase da AIDS: transmissão viral (de 2 a 3 semanas), síndrome retroviral aguda (de 2 a 3 semanas), recuperação e soroconversão, infecção crônica assintomática (média de 8 anos), seguida de infecção sintomática/AIDS (média de 15 meses), e, por fim, óbito por doença oportunista.

2.2 HIV AGUDO – SÍNDROME DO HIV AGUDO

A infecção inicial pelo HIV nem sempre é percebida. Apesar de haver sinais possíveis em até 90% dos casos, em menos da metade dos pacientes (50%) ocorrem sintomas do tipo *mono-like*, e, por isso, deve-se sempre ter em mente esse tipo de síndrome como diagnóstico diferencial. Portanto, o médico generalista deve estar atento às possíveis alterações presentes na fase aguda. Nesta fase, o vírus já fez a integração com o material genético da célula parasitada, já produz células novas virais e destrói em massa as células parasitadas. Por isso, a quantidade de vírus no sangue é altíssima, sendo o ponto em que haverá maior replicação viral durante toda a história da infecção. Neste momento, cada vírus produz cerca de 10^9 (1 trilhão) de novos vírus, com uma quantidade por mililitro de vírus de mais de 10^6 (mais de 1 milhão de cópias por mililitro).

Nesta fase da doença, além da dificuldade do diagnóstico clínico pelos sintomas, existe a dificuldade laboratorial. Na maioria das vezes, os exames de HIV de triagem, nesta fase, estão negativos, pois levam de 3 a 4 semanas para positivar. Estamos falando de um momento inicial da infecção, que ocorre após o contágio, principalmente nas 3 primeiras semanas da infecção viral. Por isso, nesta fase não se realizam as sorologias tradicionais para diagnóstico, e sim a dosagem de marcadores mais precoces, como a carga viral do HIV ou a dosagem do antígeno p24.

2.2.1 Como identificar uma infecção aguda pelo HIV?

A síndrome do HIV agudo dura entre 3 e 4 semanas, apesar de haver descrições de persistência por períodos maiores. Como os sintomas normalmente se resolvem sem tratamento específico, é vista pelo paciente como uma “virose” ou quadro autolimitado, o que o faz não procurar atendimento médico na maioria das vezes.

O quadro clínico na fase inicial do HIV agudo apresenta-se, principalmente, com febre, polimicroadenopatia, faringite, fadiga e *rash* cutâneo.

A febre costuma ser baixa, mas em 30% dos casos pode ir além de 39°C. A linfadenopatia surge na segunda semana da doença, acometendo, mais comumente, as regiões cervical, axilar e inguinal, com resolução espontânea na maioria dos casos. Pode ocorrer também hepatoesplenomegalia. O *rash* cutâneo aparece na forma de exantema morbiliforme ou maculopapular, de início no tronco, podendo envolver extremidades, inclusive a palma das mãos e as plantas dos pés. São descritas, ainda, urticárias e lesões nas mucosas jugal e esofágica, levando a quadros de odinofagia e disfagia.

Figura 2.1 - *Rash* cutâneo em HIV agudo



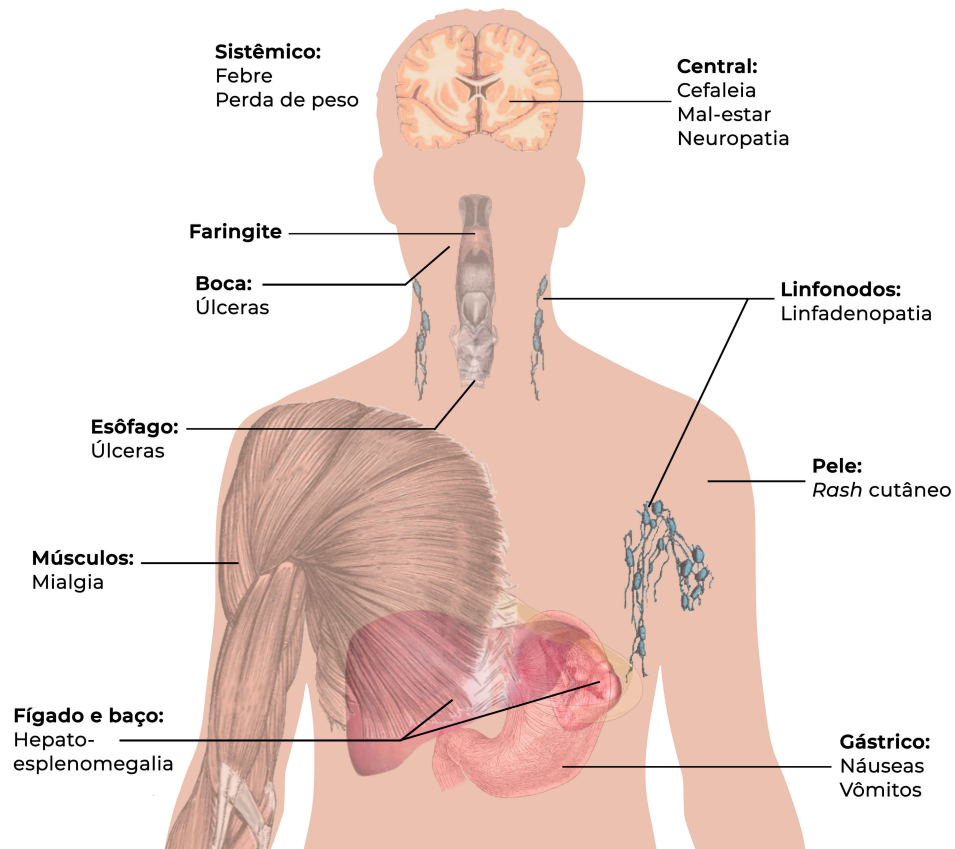
Fonte: site MD Saúde.

Para pacientes em geral, a tríade de perda de peso, úlcera genital e linfadenopatia é bastante sugestiva de infecção aguda pelo HIV, e essa avaliação nesse perfil de pacientes deve ser sempre realizada. Os sintomas mais comuns no HIV agudo são:

1. Febre (mais frequente);
2. Linfadenopatia;
3. Letargia e mal-estar, fadiga;
4. Mialgia;
5. *Rash* (lembra exantema viral ou é maculopapular não pruriginoso);
6. Úlceras orais, genitais ou esofágicas;
7. Outros sintomas menos comuns, como sintomas gastrintestinais, manifestações neurológicas e infecções respiratórias.

A manifestação neurológica mais comum é a meningite asséptica e, laboratorialmente, caracteriza-se por uma pleocitose linfocítica, com evolução autolimitada.

Figura 2.2 - Principais sintomas que podem aparecer na infecção aguda pelo HIV



Fonte: adaptado de Mikael Häggström, 2009.

Como no máximo 50% dos pacientes apresentam sintomas de HIV agudo, a avaliação de epidemiologia associada a quadro viral/mono-like é importante para um rápido diagnóstico.

2.2.2 Tratamento

Existe embasamento clínico para iniciar tratamento na fase aguda do HIV. A precocidade no tratamento diminui a inflamação inicial importante que o vírus causa no organismo e parece diminuir os danos futuros às células do corpo. Observe que não estamos falando apenas de linfócitos T CD4, mas da resposta inflamatória

permanente produzida pelo vírus, com inflamação crônica nas placas de Peyer intestinais, aumento de lesões endoteliais e danos às células cerebrais da glia e endócrinas, locais de acúmulo de “santuários” do vírus.

2.3 DIAGNÓSTICO

Os diagnósticos de HIV e AIDS podem ser feitos de maneiras diferentes e com várias formas de abordagem. Existem muitos testes sorológicos, e cada um é usado por diferentes motivos (custo, eficácia, confirmação e rapidez). Há, ainda, os fatores que ajudam no diagnóstico clínico da AIDS. Começaremos falando dos testes sorológicos e do fluxo para diagnóstico da infecção pelo HIV, sendo 2 os tipos de testes sorológicos.

2.3.1 Testes de triagem

Como o próprio nome diz, são os inicialmente utilizados quando se solicita uma sorologia de HIV. Isso significa que tais testes devem ter alta sensibilidade, pois não devem passar falsos negativos, mas normalmente não têm alta especificidade, o que pode deixar passar falsos positivos. Na prática: se der negativo, será realmente negativo, mas, se der positivo, poderá ser negativo. Além disso, os testes de triagem não podem ser usados isoladamente para o diagnóstico do HIV, mas são importantes para excluir doença. São exemplos ELISA, quimioluminescência e eletroquimioluminescência.

Os testes de triagem não podem ser usados isoladamente para o diagnóstico do HIV, mas são importantes para excluir doença. São exemplos ELISA, quimioluminescência e eletroquimioluminescência.

2.3.2 Testes confirmatórios

Neste caso, vale o raciocínio contrário dos testes de triagem. Aqui existe alta especificidade, mas não alta sensibilidade. Isso significa que esses testes não devem ser usados primeiramente na triagem sorológica, pois podem dar falso negativo. Entretanto, uma vez positivos, não são falsos positivos. Ou seja: se forem positivos serão realmente positivos, mas se forem negativos poderão ser positivos. São exemplos o *western blot*, o *immunoblot* e a imunofluorescência indireta.

2.3.3 Janela imunológica

No momento em que falamos de testes sorológicos, surge a dúvida: mas não podem estar em janela imunológica? Não podem ficar em janela por até 6 meses? Esclarecendo: para fazer o diagnóstico, deve haver na circulação qualquer marcador (anticorpo, antígeno ou o próprio vírus) que se possa achar em uma pesquisa de infecção. Com base nessa premissa, vamos às definições.

2.3.3.1 Período de eclipse

Tem esse nome porque é o período em que não há possibilidade alguma de diagnóstico da infecção pelo HIV, pois não há quaisquer marcadores que estejam na corrente sanguínea e possam ser detectados. Com as técnicas modernas de detecção, o período de eclipse caiu para 7 dias, quando não se consegue detectar qualquer marcador de infecção.

2.3.3.2 Detecção quantitativa de carga viral do HIV

Doze dias após a infecção inicial com os métodos modernos de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, pode-se encontrar vírus na circulação. Atualmente, ele pode ser utilizado como teste de confirmação de HIV desde que haja outro teste positivo para a doença. É muito útil no diagnóstico de infecção aguda pelo HIV, em que as sorologias estarão negativas. Em um paciente

com infecção aguda pelo HIV, mesmo que o ELISA ainda seja negativo, a carga viral conseguirá fazer o diagnóstico, pois espera-se encontrar carga viral presente e em valor alto (geralmente acima de 10.000 cópias).

A realização de PCR com carga viral de HIV também pode ser útil em qualquer situação com dificuldade na expressão de anticorpos, como na hipogamaglobulinemia comum variável.

2.3.3.3 Detecção do antígeno p24

Pode-se visualizá-lo a partir de 17 dias após a infecção inicial. Procura-se por uma proteína muito específica do vírus, que é a do capsídeo. Entretanto, também não é considerado exame de triagem nem de confirmação. Os exames mais modernos de detecção, chamados de exames de quarta geração, utilizam este tipo, mas só apressam a suspeita, já que ele não pode ser utilizado como confirmação.

2.3.3.4 Detecção de anticorpos classe IgM

São encontrados a partir do vigésimo segundo dia após a infecção inicial. Neste momento, pode ser considerado que o corpo conseguiu começar a produzir alguma tentativa de combate à infecção. Os testes de triagem são os que mais precocemente detectam os anticorpos (ELISA, quimioluminescência etc.), por isso são assim considerados.

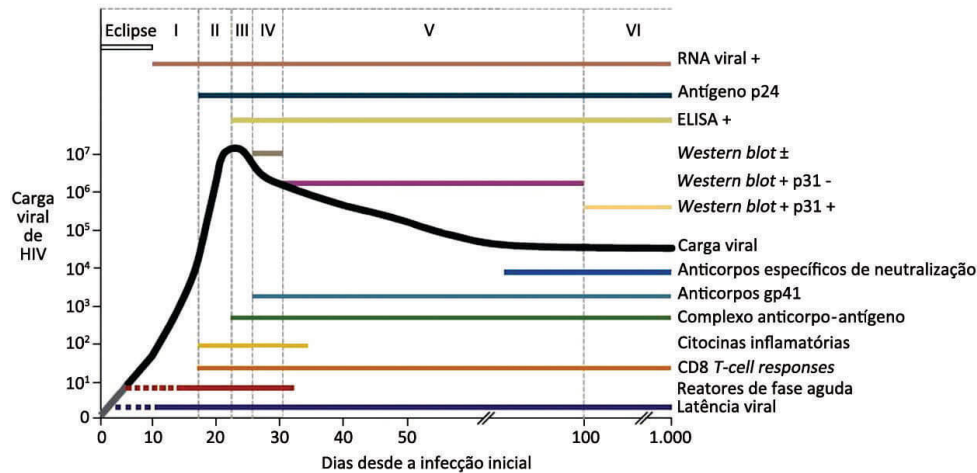
2.3.3.5 Janela imunológica

É definida como o período que vai desde o momento da infecção até o indivíduo começar a produzir anticorpos. Ou seja, soma-se o período de eclipse (7 dias) ao período de aparecimento dos primeiros anticorpos (em geral, 22 dias após o eclipse). Portanto, a janela imunológica do HIV é de 29 dias, em média, com os exames atuais, para confirmação oficial da infecção. Entretanto, já existem exames com detecção a partir de 12 dias da infecção inicial.

2.3.3.6 Western blot

Exames como este detectam os antígenos virais mais tardiamente (depois do ELISA), mas de maneira mais específica. No caso do *Western Blot* (WB), ele procura 10 “bandas”, que são as proteínas virais, 4 (Gp120, Gp160, p24 e Gp41) específicas do HIV. Bastam 2 delas positivas para que o exame saia como “reagente”. Este exame é necessário para a confirmação do diagnóstico final.

Figura 2.3 - Marcadores virais na infecção aguda do HIV do momento em que o paciente é infectado em diante



Nota: observe que o marcador mais precoce é a carga viral de HIV; note, também, o período de eclipse.

Fonte: adaptado de *Acute HIV-1 infection*, 2011.

Quadro 2.1 - Tempo médio de resposta de cada marcador para diagnóstico de HIV

| Exame | Tempo |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| PCR carga viral de HIV | 19 dias após a infecção inicial |
| Detecção de antígeno p24 | 24 dias após a infecção inicial |
| Detecção de anticorpos classe IgM | 29 dias após a infecção inicial |
| <i>western blot</i> | 35 dias a partir da infecção inicial |

Se um paciente apresenta teste de ELISA positivo e WB negativo, pode ser falso positivo do ELISA, mas não se pode descartar que ele esteja fazendo uma viragem sorológica. Por isso, quando ocorrer esse tipo de situação, deve-se solicitar uma carga viral de HIV para observar se é, de fato, viragem. Caso não haja facilidade nessa carga viral, pode ser solicitado novo WB em no máximo 2 semanas para confirmação.

Se um exame é negativo para HIV, tanto ELISA quanto WB ou similares, e sabendo-se que a janela imunológica é de 29 dias, pode ser repetido o exame em 1 mês (alguns serviços preconizam no máximo 3 meses) para que se exclua o momento da janela imunológica, embora janelas imunológicas de 6 meses não sejam mais vistas com os exames atuais.

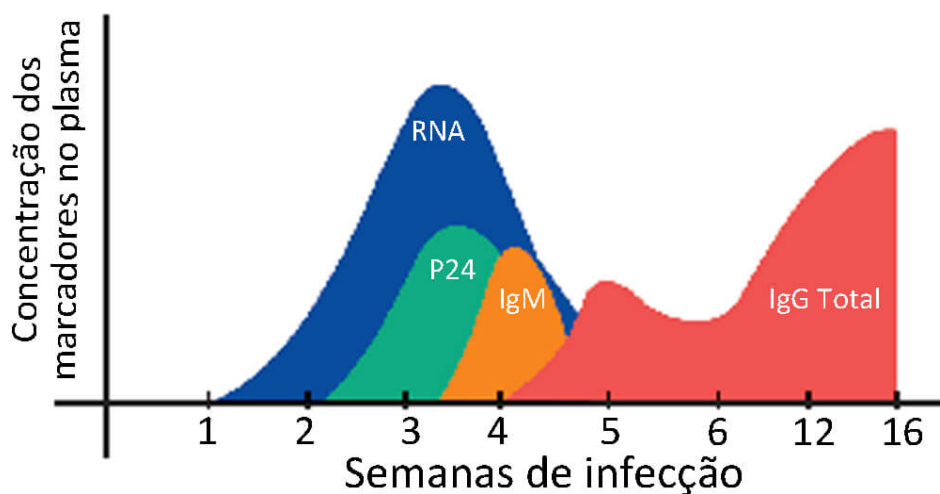
2.3.4 Diagnóstico sorológico

O diagnóstico sorológico do HIV deve respeitar o tempo de infecção. Dessa forma, um paciente que tem suspeita de HIV agudo não pode ter os mesmos tipos de exames pedidos que um paciente com suspeita de infecção há algum tempo. Da mesma maneira, um teste negativo com exposição ao risco (por exemplo, relação sexual desprotegida) com menos de 30 dias deve ser repetido após o

período de janela para identificação por meio dos exames convencionais.

Algumas explicações devem ser fornecidas para melhor entendimento dos exames existentes. Para resumir a lógica dos exames, segue a Figura 2.4.

Figura 2.4 - Marcadores plasmáticos da infecção pelo HIV ao longo do tempo



Fonte: HIV: Estratégias para Diagnóstico no Brasil, 2010.

Podemos dividir os testes de HIV em 3 tipos: imunoenaios (ELISA, quimioluminescência etc.), testes rápidos de HIV (por sangue ou fluido oral) e exames complementares (imunofluorescência indireta, WB etc.). Especificamente relativo aos imunoenaios (por exemplo, ELISA), são classificados em 4 gerações:

- 1. Primeira geração:** testavam apenas o anti-IgG, por isso levavam de 4 a 6 semanas para positivar. Não são mais utilizados;
- 2. Segunda geração:** utilizam peptídeos sintéticos derivados do HIV, e, apesar de serem melhores que os de primeira geração, ainda demoram para positivar (em torno de 4 semanas);
- 3. Terceira geração:** utilizam antígenos recombinantes, por isso detectam IgM e IgG com sensibilidade melhor que a dos demais exames e detecção em 22 dias, em média;

4. Quarta geração: detectam simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos anti-HIV. A janela diagnóstica cai para 14 dias em média, sendo o melhor tipo de imunoensaio que pode ser utilizado no momento.

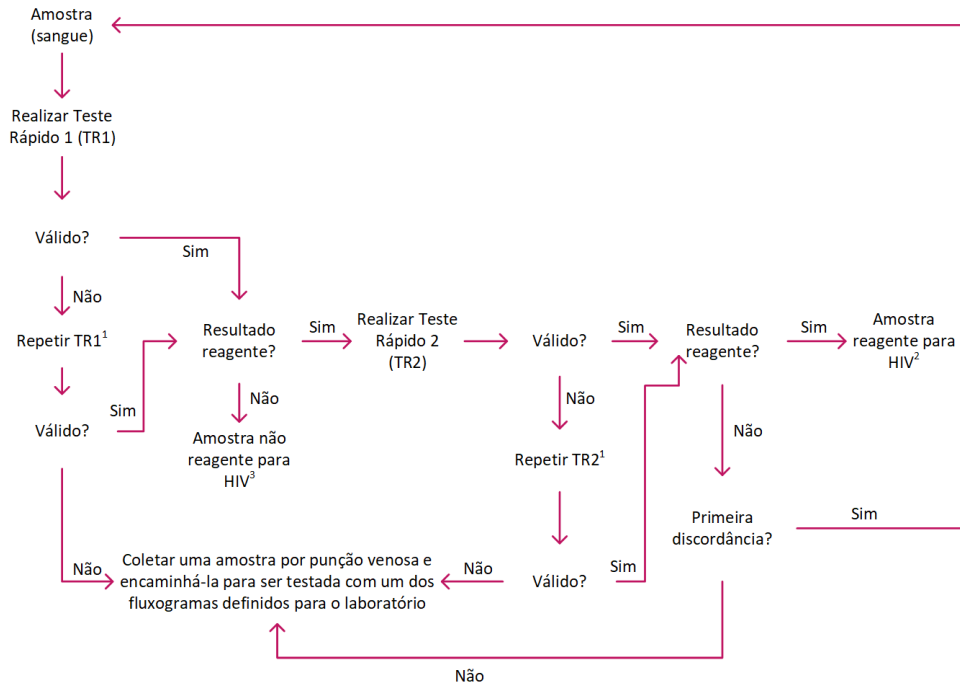
Os exames complementares (antes chamados confirmatórios) servem, ainda, para fornecer confirmação de exames iniciais que podem dar falso positivo (especialmente os imunoensaios); são o WB, o *immunoblot* e a imunofluorescência indireta. Para o mais conhecido desses exames, o WB é definido positivo quando há pelo menos 2 “bandas” positivas (de 10 testadas), entre as exclusivas do HIV: p24, gp41, gp120 e gp160.

Existem hoje também os testes moleculares (por exemplo, PCR carga viral de HIV), antes não utilizados para diagnóstico, apenas para complementação e prévia de tratamento.

2.3.4.1 Diagnóstico por testes rápidos

Os testes rápidos também evoluíram notavelmente nos últimos anos. Com o aumento da sensibilidade e especificidade dos exames, passaram a ser os testes de preferência em centros de testagem pelo motivo principal da rapidez no resultado.

Figura 2.5 - Fluxograma de testagem



1 Utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote e fabricação diferentes.

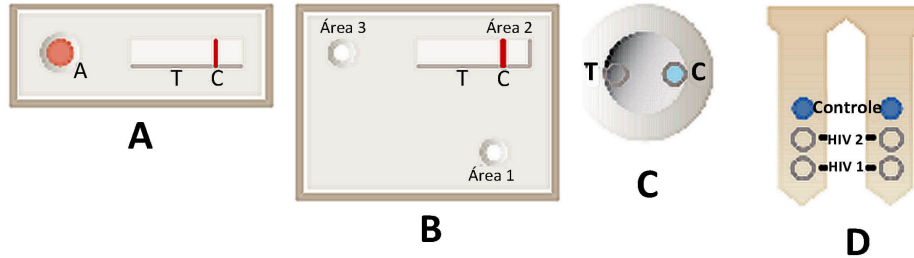
2 Encaminhar o paciente para realizar o teste de quantificação de carga viral (RNA HIV 1).
 3 Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deve ser coletada 30 dias após a data de coleta dessa amostra.

Fonte: adaptado de *Manual Técnico Para Diagnóstico da Infecção Pelo HIV em Adultos e Crianças*, 2013.

O fluxograma da Figura 2.5 parece difícil, mas é bastante simplificado: bastam 2 testes de fabricantes diferentes positivos para fechar o diagnóstico. Este é apenas um dos fluxogramas para testagem. Entretanto, todos seguem o mesmo padrão: com o primeiro teste positivo, é necessário realizar um segundo teste; se o segundo teste der positivo, isso significa diagnóstico de HIV. Se discordantes, é necessário um terceiro teste para confirmação.

Além dos testes rápidos com amostras de sangue ou plasma, o teste com fluido oral (saliva) também se popularizou e está incluído nessa amplitude de exames.

Figura 2.6 - Exemplos de testes rápidos para o HIV negativos



Nota: apenas a linha “C” de controle está marcada e a linha “T” de teste é negativa.

Fonte: adaptado de *Manual Técnico Para Diagnóstico da Infecção Pelo HIV em Adultos e Crianças*, 2013.

2.3.4.2 Determinação de um caso de AIDS

Para facilitar a identificação de um caso, o Ministério da Saúde unificou os critérios de avaliação desde o protocolo de tratamento de 2014, utilizando os critérios do Centers for Disease Control and Prevention adaptados. Assim, para fazer a diagnose, são necessários diagnóstico sorológico de HIV determinado pelos passos anteriores e presença de pelo menos uma das manifestações de imunodeficiência avançada (doenças definidoras de AIDS):

1. Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada a diarreia crônica (2 ou mais episódios por dia com duração de 1 mês ou mais) ou fadiga crônica e febre com duração de 1 mês ou mais;
2. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
3. Pneumonia bacteriana recorrente (2 ou mais episódios em 1 ano);
4. Herpes-simples com úlceras mucocutâneas (duração de mais de 1 mês) ou visceral em qualquer localização;
5. Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões;
6. Tuberculose extrapulmonar;
7. Sarcoma de Kaposi;
8. Doença por citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos);
9. Neurotoxoplasmose;
10. Encefalopatia pelo HIV;
11. Criptococose extrapulmonar;
12. Infecção disseminada por micobactérias não *M. tuberculosis*;
13. Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
14. Criptosporidiose intestinal crônica (duração de mais de 1 mês);

15. Isosporíase intestinal crônica (duração de mais de 1 mês);
16. Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidioidomicose);
17. Septicemia recorrente por *Salmonella* não *typhi*;
18. Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central;
19. Carcinoma cervical invasivo;
20. Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
21. Leishmaniose atípica disseminada;
22. Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV.

Convém, entretanto, ter cuidado na categorização de doenças definidoras. Quando se avalia um paciente e se diz que há candidíase oral, esta não é sinal de imunodeficiência avançada, portanto não é doença definidora de AIDS. Mesmo que o paciente tenha sorologia confirmando o HIV, ele não pode ser classificado como tendo AIDS apenas com o diagnóstico da candidíase oral, a menos que haja candidíase esofágica.

Como fazer o **diagnóstico** laboratorial de **infecção** pelo **HIV**?

O diagnóstico definitivo do HIV pode ser feito por 2 testes rápidos de fabricantes diferentes, ou ainda por 1 teste inicial com 1 confirmatório positivos da primeira amostra (ELISA + *western blot*, por exemplo) e uma segunda coleta com teste inicial positivo.

MANIFESTAÇÕES OPORTUNISTAS NA AIDS

Durval A. G. Costa

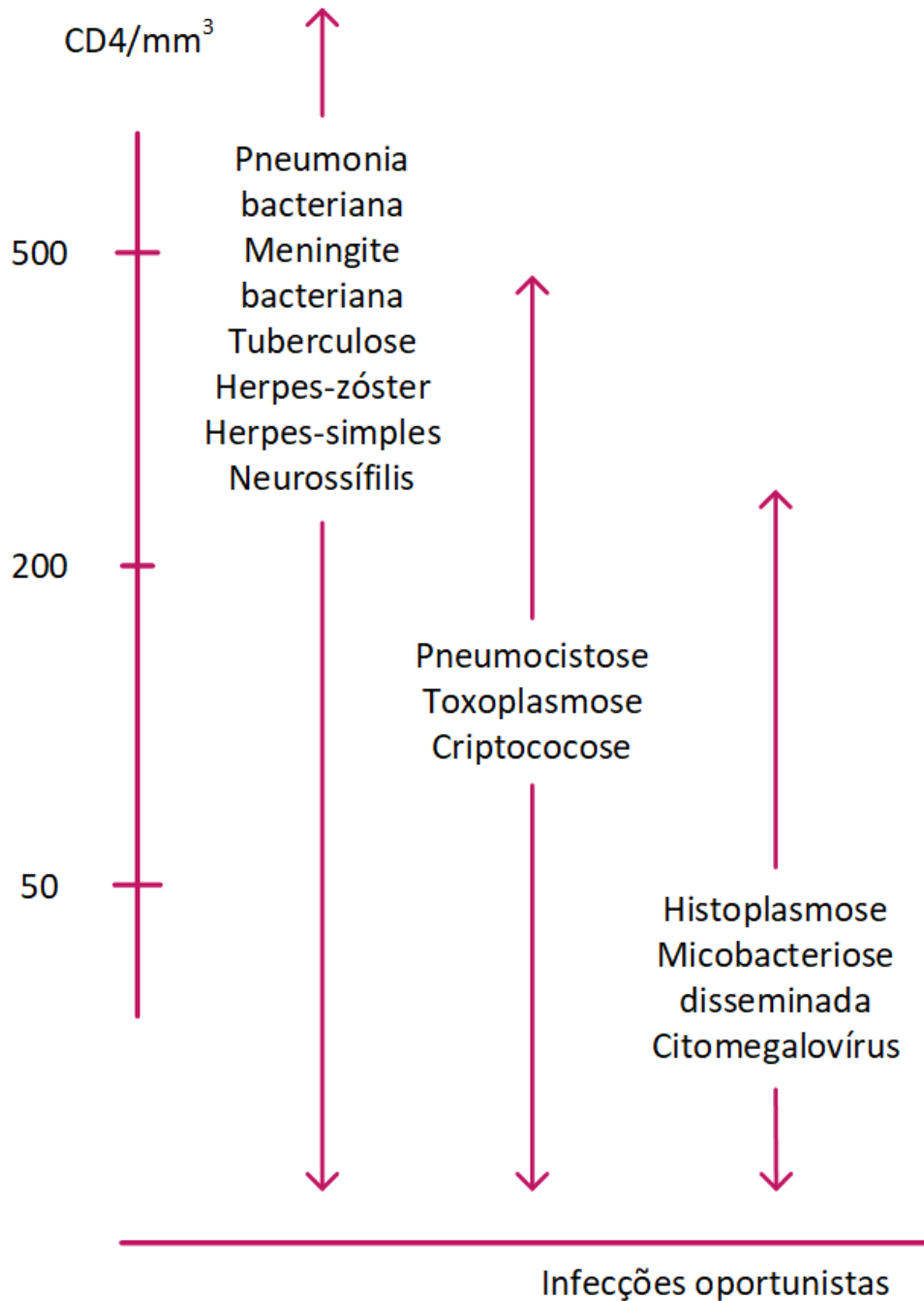


Que doenças **oportunistas** na **AIDS** são mais cobradas em **provas**?

3.1 DOENÇAS OPORTUNISTAS

Inúmeras são as doenças que podem aparecer à medida em que a imunidade decresce. Existe um gráfico clássico que descreve as patologias mais comuns de acordo com a queda dos linfócitos T-CD4. Ao observar o quadro, nota-se que a pneumonia pode ser mais frequente em pacientes com quedas pequenas de CD4 (ainda próximo a 500). Isso não significa que todos que apresentam pneumonia devem ter o diagnóstico de HIV questionado, mas o fato de haver pneumonias de repetição faz pensar em HIV. Outro exemplo diz respeito ao herpes-zóster: um idoso com herpes-zóster pode apresentar essa manifestação apenas pela queda de imunidade natural que ocorre com a idade. Entretanto, um paciente de 20 anos com herpes-zóster deve ser necessariamente investigado.

Figura 3.1 - Relação entre níveis de CD4 e infecções oportunistas



Fonte: elaborado pelo autor.

Para definir os tipos de doenças oportunistas, pode-se considerar que algumas doenças são mais frequentes. Na ordem, as 3 doenças oportunistas mais comuns em um paciente com CD4 < 350 (mais claramente abaixo de 200) são monilíase esofágica, pneumocistose e

neurotoxoplasmose. A grande prevalência de tuberculose pulmonar na população brasileira em geral (independentemente do HIV) faz com que a doença seja muito prevalente no paciente com AIDS também. Completam a lista sintomas e sinais frequentes como linfonomegalia, perda de peso (a famosa síndrome consumptiva), febre e diarreia crônica. Em algum momento, todo paciente que adoece com AIDS apresenta esses sinais e sintomas.

3.2 DOENÇAS OPORTUNISTAS ESPECÍFICAS

Serão divididas por sistemas para tentar facilitar o entendimento e a memorização. O Quadro 3.1 resume as principais por tipo de aparelho.

Quadro 3.1 - Principais doenças oportunistas específicas

| Sistemas | Doenças associadas ao HIV |
|-------------|---|
| Neurológico | Meningite/encefalite pelo HIV ou pelo herpes-vírus Neuropatias periféricas pelo HIV Infecções parasitárias: neurotoxoplasmose* Neurosífilis Neurocriptococose Neurotuberculose Tumorais: linfoma do sistema nervoso central |
| Pulmonar | Pneumonia por <i>P. jirovecii</i> * Tuberculose pulmonar, cavitária ou não Parasitas: toxoplasmose pulmonar, criptococose pulmonar Tumores: linfomas, sarcoma de Kaposi visceral |

| | |
|------------------------|---|
| Trato gastrointestinal | <p>Monilíase oral e esofágica*</p> <p>Esofagite por vírus: herpes, citomegalovírus (CMV), idiopática</p> <p>Diarreia crônica: isosporíase, criptosporidíase, microsporidíase, CMV, micobacterioses atípicas, salmonelose não tifoidica</p> <p>Pancreatite por CMV, pelo HIV</p> <p>Úlceras intestinais por CMV, salmonelose</p> <p>Tumores: linfomas de estômago, mesentéricos, intestinais</p> |
| Hematológico | <p>Pancitopenia pelo HIV por citomegalovirose</p> <p>Púrpura trombocitopênica idiopática</p> |
| Nefrológico | <p>Glomerulonefrites: glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), sendo a mais frequente a variante colapsante da GESF; rapidamente progressiva (ambas pelo HIV)</p> <p>Infecção renal aguda por CMV ou tuberculose disseminada</p> |
| Cardíaco | <p>Miocardite/cardite pelo HIV</p> <p>Tumores: linfoma cardíaco</p> |
| Oftalmológico | <p>Coriorretinite: toxoplasmose, CMV</p> <p>Retinite por sífilis</p> |
| Dermatológico | <p>Virais: herpes-zóster, herpes-simples disseminado, CMV, molusco contagioso</p> |

* São doenças de maior frequência, portanto recomenda-se estudá-las com mais detalhes.

3.3 SISTEMAS NERVOSOS CENTRAL E PERIFÉRICO

Diversas alterações podem ocorrer no sistema nervoso, associadas diretamente ao vírus ou a doenças oportunistas.

1. Doenças do sistema nervoso relacionadas ao HIV:

- a) Meningite asséptica;
- b) Encefalite relacionada ao HIV;
- c) Mielopatias vacuolares;
- d) Demência pelo HIV (encefalopatia crônica);
- e) Outras: neuropatias, polineuropatias desmielinizantes, mononeuropatia multiplex.

2. Doenças oportunistas ou relacionadas à imunossupressão:

- a) Toxoplasmose;
- b) Criptococose;
- c) Neurotuberculose;
- d) Meningites virais e bacterianas;
- e) Linfoma primário do sistema nervoso central e neurosífilis.

3.3.1 Alterações pelo HIV

Após 30 anos do início da infecção pelo HIV, muito se aprendeu sobre o comportamento do vírus como causador de lesões per se. A primeira mudança é que 100% daqueles com infecção aguda apresentam grande quantidade de vírus também no Sistema Nervoso Central (SNC), já que a célula da glia é um dos “santuários” conhecidos do vírus atualmente.

Caso seja feito um exame de liquor em um paciente com HIV agudo, ele aparecerá com uma característica de meningite viral (celularidade razoavelmente alta, glicose normal, proteína aumentada ou predomínio de linfócitos). Caso seja realizado um exame de carga viral no liquor, este mostrará alta quantidade de vírus.

3.3.1.1 Encefalite/meningite pelo HIV

Nos pacientes com HIV agudo, principalmente, pode ocorrer infecção com síndrome clássica de uma meningite viral: cefaleia, febre baixa e pleocitose líquórica com predomínio de linfócitos. O tratamento consiste, basicamente, em hidratação e analgesia.

A cultura nas meningites/encefalites por HIV é habitualmente negativa, por isso se cita o termo “meningite asséptica” nesses casos.

3.3.1.2 Demência pelo HIV

Quando ocorre esta patologia, os pacientes têm HIV em período latente ou crônico. É um diagnóstico de exclusão, mas geralmente confirmado com carga viral presente e alta no SNC de indivíduos com diagnóstico prévio de HIV há muitos anos. O tratamento deve ser feito com medicações antirretrovirais com boa penetração no SNC. Pode ocorrer, inclusive, em pacientes que tenham bom controle de carga viral no sangue (indetectável), mas alta carga viral no liquor, pelo motivo de não haver penetração da barreira hematoencefálica por vários medicamentos. Existe, inclusive, uma escala dessas medicações, com um escore para boa penetração. Qualquer doença oportunista no SNC deve ter preferência para tratamento com essas drogas.

3.3.1.3 Polineuropatia pelo HIV

Geralmente, é um diagnóstico polietiológico, já que o paciente está na maior parte dos casos desnutrido e com perda vitamínica pela sua condição, facilitando neuropatias periféricas. Normalmente, ocorre em extremidades, principalmente nos membros inferiores, com queixa de fadiga e parestesia, além de dor ocasional. O tratamento inclui terapia antirretroviral e melhora dos suportes vitamínico (em geral, vitaminas do complexo B) e nutricional. Caso persista dor, eletroneuromiografia deve ser realizada, e o uso de drogas como gabapentina alivia bastante os sintomas.

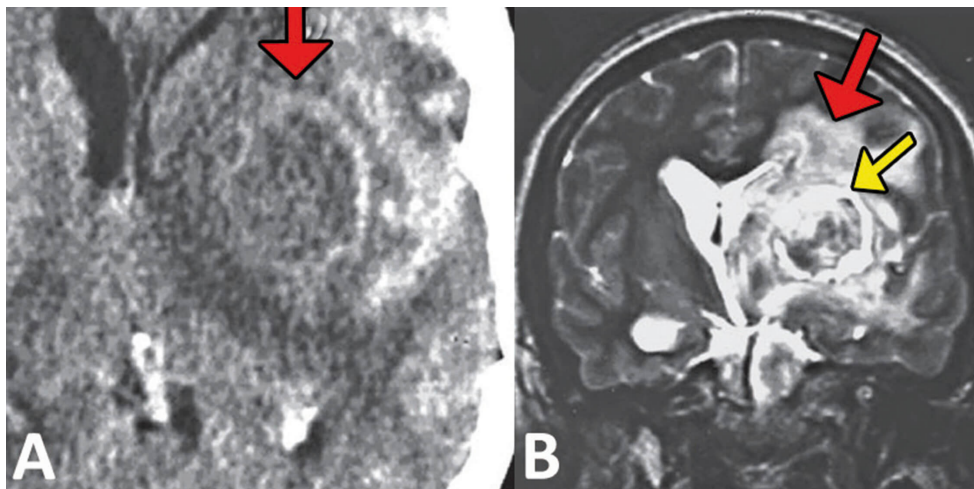
3.3.2 Toxoplasmose do sistema nervoso central

Está entre as 3 doenças oportunistas mais prevalentes no aspecto geral e trata-se da manifestação neurológica mais comum no paciente HIV positivo, relacionada ao quadro de imunodepressão,

causando efeito de massa no SNC de indivíduos acometidos. Apresenta risco de ocorrência em pacientes com $CD4 < 200$ células/mm³, com risco acentuado abaixo de 100 células/mm³. O quadro clínico costuma ser subagudo, com duração de 2 a 3 semanas. Os sinais e os sintomas mais frequentes são alterações sensoriais (50 a 90%), hemiparesia e outros sinais focais (60%), cefaleia (50%), convulsões (30%), acidentes cerebrovasculares (30%) e sinais de irritação meníngea (menos de 10%). Febre é uma queixa comum e podem estar presentes confusão e coma.

Apesar de a sorologia para *Toxoplasma gondii* ser positiva em 84%, pode ocorrer de negativar sorologia previamente positiva ou toxoplasmose aguda sem capacidade de produzir anticorpos. Esses dados ocorrem entre 5 e 15% dos casos.

Figura 3.2 - Tomografia com lesão expansiva na região da cápsula interna



Legenda: (A) a seta vermelha mostra o realce após a infusão com contraste; (B) a mesma paciente com ressonância mostrando a cápsula contrastada (seta amarela) e a grande área de edema (seta vermelha).

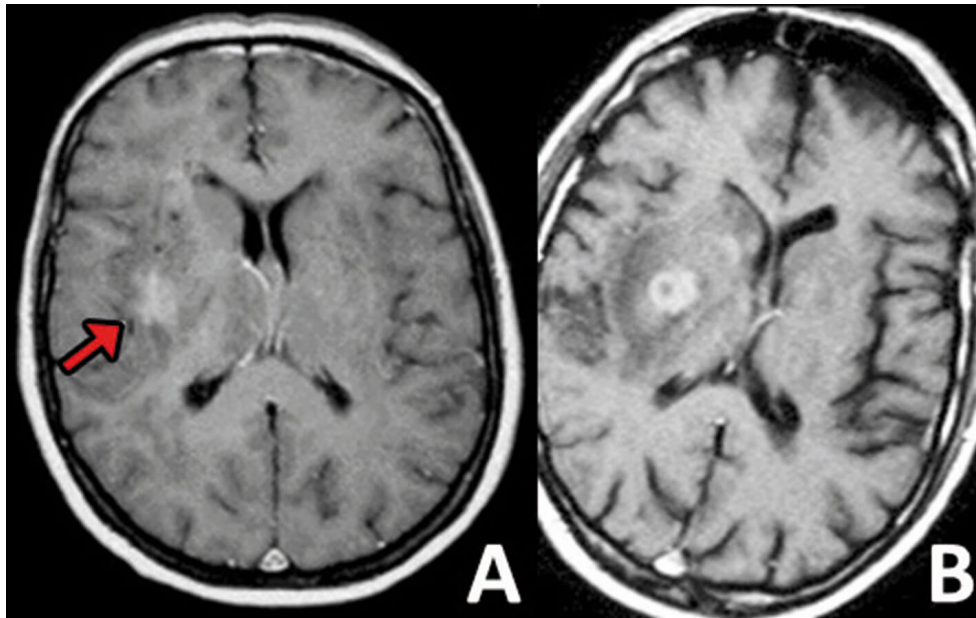
Convém lembrar-se do padrão da imagem na neurotoxoplasmose: lesões hipodensas, próximas aos gânglios da base e com realce anelar (duplo anel contrastado).

A Tomografia Computadorizada (TC) de crânio classicamente mostra múltiplas lesões hipodensas com reforço anelar de contraste (1 a 2 cm de tamanho), envolvendo, preferencialmente, os gânglios da base, junção da substância branca e cinzenta. O edema perilesional pode causar grandes estragos, inclusive com desvio de linha média, situação que deve ser tratada com corticoides. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) consegue visualizar lesões que, às vezes, são imperceptíveis na TC e é muito útil no diagnóstico diferencial com outras lesões do SNC no paciente com AIDS.

O liquor é inespecífico, com proteína discretamente aumentada, mas não acima de 150 mg/dL. Sua coleta é indicada para afastar a possibilidade de outras doenças, como criptococose ou tuberculose de SNC. Pode ser realizada detecção de DNA de *T. gondii* por técnicas de reação em cadeia polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCE). Entretanto, a especificidade do exame ainda é questionável, pois muitas vezes pode haver falsos positivos. Atualmente, tem-se preferido PCR do tipo *real time*, com melhor sensibilidade e especificidade.

Como a neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS é a lesão neurológica mais frequente, o tratamento empírico em casos suspeitos é sempre estabelecido.

Figura 3.3 - Ressonância de encéfalo com lesões em regiões características (geralmente próximas ao terceiro ventrículo)



Legenda: (A) a lesão exige um esforço maior para visualização (seta); (B) observa-se maior lesão com edema importante perilesional (área escura).

O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia cerebral. Entretanto, devido aos locais mais comuns de lesão e à quantidade de danos causados em uma biópsia (ainda que estereotáxica), nem sempre os benefícios compensam os riscos do procedimento. Apenas nos casos em que a resposta de tratamento não é boa é que se opta pela biópsia, principalmente para descartar processos tumorais.

3.3.2.1 Diagnósticos diferenciais

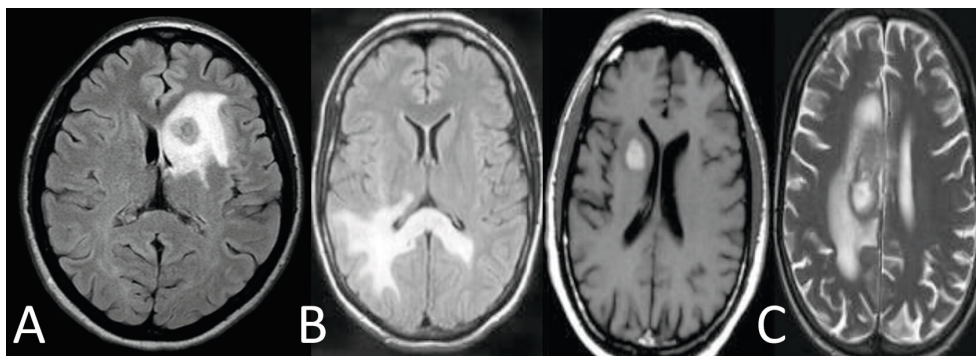
Considera-se a prevalência de cada tipo de doença para se fazer os diagnósticos diferenciais.

Quadro 3.2 - Lesões mais prevalentes no sistema nervoso central

| Doenças | Características marcantes |
|--|--|
| Toxoplasmose | Observa-se lesão focal com parestia e contraste com sinal “do halo” |
| Linfoma primário do SNC | Observa-se lesão focal, sendo o principal diagnóstico diferencial com neurotoxoplasmose |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) | Observa-se lesão focal progressiva |
| Tuberculose | Meningoencefalite, causando cefaleia e tuberculoma (que é lesão focal), é rara; só ocorre com $CD4 < 50$ |
| Criptococose | Meningoencefalite, causando cefaleia. O criptococoma é raro, com $CD4 < 50$ |

Do ponto de vista das lesões em imagens, são realmente parecidas, conforme Figura 3.4.

Figura 3.4 - Comparação de várias lesões em ressonância



Legenda: (A) lesões por toxoplasmose; (B) leucoencefalopatia multifocal progressiva; (C) linfomas.

Observe na Figura 3.4 que a diferença entre as imagens pode ser sutil, o que faz com que o tratamento empírico inicial seja para toxoplasmose, que é a doença mais frequente. Esse tratamento inicial é ponto importante para a toxoplasmose. Por exemplo, pacientes com lesão única à TC podem ter linfoma como principal causa e devem ser submetidos à RNM. Se esta mostrar lesões múltiplas, a chance será maior para toxoplasmose. Se a RNM confirmar que a lesão é única, deve-se solicitar sua biópsia estereotáxica, pois a chance de linfoma será maior.

Os esquemas para tratamento da toxoplasmose são:

1. Primeira escolha: associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico.

a) Sulfadiazina 500 mg: a dose é de 4 a 6 g/d, dependendo do peso. O recomendado são 1.000 mg, a cada 6 horas, se peso abaixo de 60 kg, ou 1.500 mg, a cada 6 horas, se peso acima de 60 kg, por 42 dias. Risco alto de anemia, hepatotoxicidade frequente e insuficiência renal por cristalização;

b) Pirimetamina 25 mg: dose de ataque de 200 mg no primeiro dia. A partir do segundo dia, 2 comprimidos de 50 mg, 1 x/d se abaixo de 60 kg, ou 75 mg se acima de 60 kg, por 42 dias;

c) Ácido folínico 15 mg: 1 comprimido, 1 x/d. É usado para evitar anemia por deficiência de folato, causada pelo bloqueio da transformação de ácido fólico em ácido folínico decorrente do uso da pirimetamina. Diferente do ácido fólico (5 mg), pois já é o produto da degradação da forma ativa desse mesmo ácido.

2. Segunda escolha: substituição apenas de sulfadiazina por clindamicina em pacientes alérgicos a sulfa. Dose de 600 mg, a cada 6 horas, via oral ou intravenosa, por 42 dias. O uso prolongado de clindamicina pode levar a colite pseudomembranosa;

3. Terapia adjuvante: feita com corticoide – dexametasona –, na dose de 4 mg, a cada 6 horas, em paciente com desvios de linha média ou sinais de edema cerebral;

4. Profilaxia secundária: mesmas drogas do esquema de ataque, mas com dose menor da primeira droga e da pirimetamina. Duração até que o nível de CD4 fique > 200.

- a) Se com sulfadiazina, 500 mg a 1 g a cada 6 horas;
- b) Se com clindamicina, 300 mg a cada 6 horas;
- c) Pirimetamina 25 a 50 mg, 1 x/d.

Convém lembrar que a profilaxia primária da toxoplasmose no SNC é feita em pacientes que nunca tiveram a doença e apresentam contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³. Ela é feita apenas com sulfametoxazol-trimetoprima, que também faz profilaxia primária para pneumocistose, como descrito adiante. Deve ser mantida até que o valor de CD4 permaneça acima de 200 células/mm³ por pelo menos 2 dosagens, com intervalo mínimo de 3 meses.

Apesar de o tratamento ser feito com medicações orais na maioria das vezes, o paciente deve permanecer internado nos primeiros dias e deve ser programado novo exame de imagem em 15 dias para o acompanhamento da resposta. Pacientes com mais de 3 semanas de tratamento que não apresentarem qualquer melhora da lesão devem ser biopsiados a fim de descartar tumores ou outras alterações do SNC.

3.3.3 Linfoma primário do sistema nervoso central

Após a neurotoxoplasmose, o linfoma é o principal causador de lesões focais no SNC. Essa neoplasia tem forte associação a outro vírus, o Epstein-Barr.

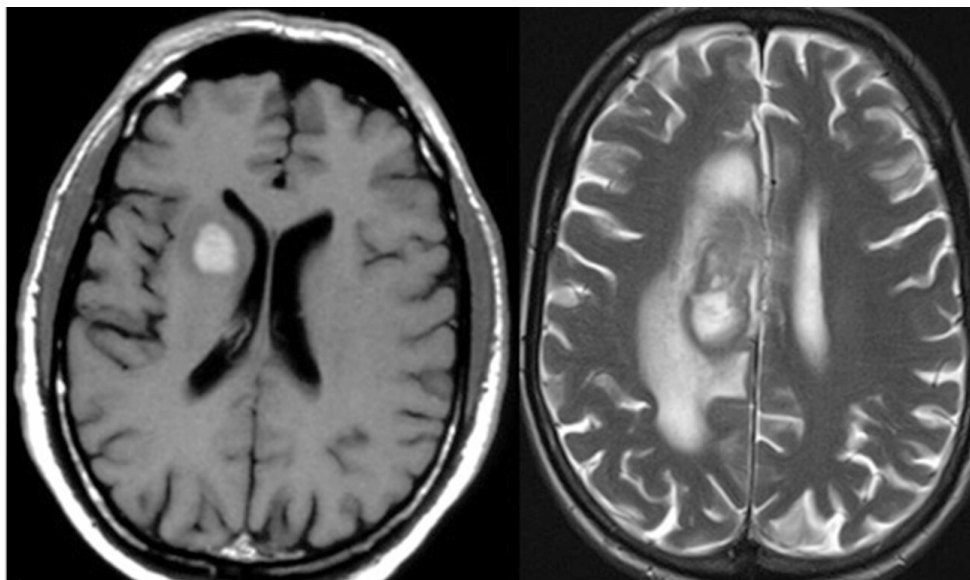
Classicamente, o linfoma primário do SNC é atribuído àqueles com contagem de linfócitos T-CD4 < 100 células. Entretanto, é necessário lembrar que o linfoma do SNC (que pode não ser primário do SNC) pode ocorrer em pacientes HIV positivos com qualquer valor de CD4. Isso ocorre porque a incidência de linfomas (não primários do SNC) é muito frequente em pacientes HIV positivos em qualquer lugar do corpo, aumentando o risco também nessa região.

A clínica é subaguda, com pouca ou nenhuma febre, e há disfunção mental global em 60% dos casos, evoluindo em até 8 semanas. Pode haver, também, convulsões. O diagnóstico inicial é feito por sugestão da imagem, que pode ser TC ou RNM de crânio.

A principal diferença da imagem do linfoma do SNC para a imagem da toxoplasmose à TC ou RNM é que não há halo/cápsula, e sim uma imagem sólida com hipersinal. Outra característica possível são lesões em qualquer lugar do encéfalo, e não preferencialmente próximas ao terceiro ventrículo, como na toxoplasmose. Pode haver efeito de massa, a exemplo da toxoplasmose, mas as paredes são bem mais espessas. Nesse caso, é essencial a biópsia para definir o tratamento.

O liquor não se apresenta com pleocitose nem com grande quantidade de células neoplásicas, o que dificulta o tratamento. Pode ser normal em até metade dos casos. Geralmente, o óbito ocorre em quase 100% dos pacientes ainda que sejam realizadas radioterapia e quimioterapia.

Figura 3.5 - Duas lesões causadas por linfoma do sistema nervoso central vistas à ressonância nuclear magnética



Alguns aspectos favorecem o diagnóstico de linfoma em detrimento da toxoplasmose: lesão única, não visualização da cápsula, lesão opaca e geralmente hipercaptante. Em imagens como a da Figura 3.5, o tratamento empírico da toxoplasmose pode significar a morte precoce do paciente em 1 ou 2 meses, por isso a biópsia é necessária.

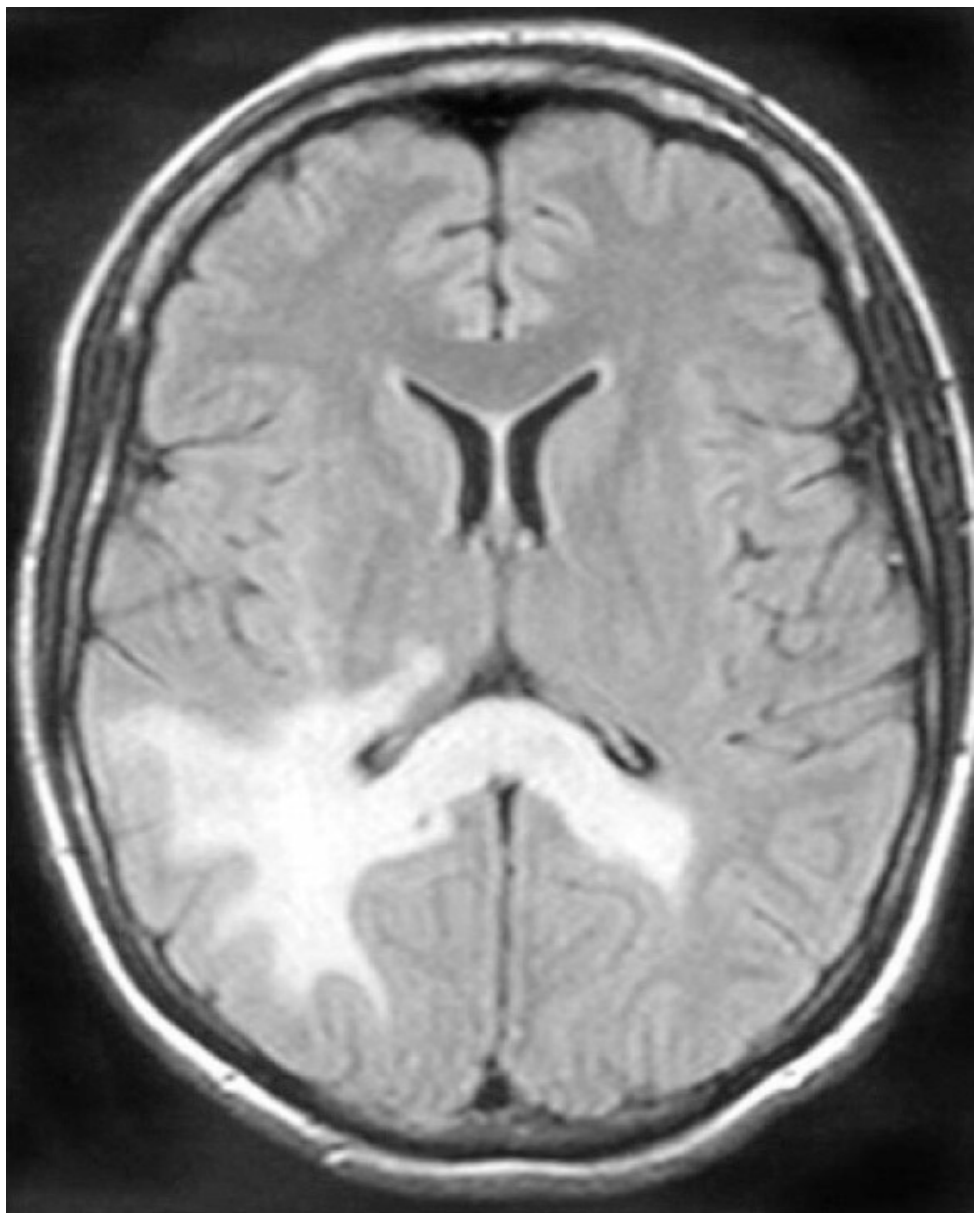
3.3.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é causada por um poliomavírus, o vírus JC. Após a toxoplasmose e o linfoma, é uma das doenças mais prevalentes no SNC associada ao HIV, com predileção pelo cérebro, além de causar uma degeneração progressiva da substância branca, geralmente cortical – sinal conhecido como “dedo de luva”. Inicialmente, há perda de força e o paciente não costuma ter déficits focais tão importantes quanto na toxoplasmose. A evolução é lenta (dura meses), ao contrário do linfoma, que é rápido.

O diagnóstico é feito pela detecção do vírus no PCR do liquor, e o tratamento é feito com antirretrovirais a fim de aumentar o número de linfócitos T-CD4.

Em geral, a doença manifesta-se em pessoas com CD4 muito baixo, normalmente inferior a 50 células. Como o quadro clínico é lento, há demora na apresentação de déficits perceptíveis.

Figura 3.6 - Ressonância nuclear magnética com imagem sugestiva de leucoencefalopatia multifocal progressiva



Legenda: toda a área com hipersinal na região occipital direita apresenta reentrâncias, o sinal do “dedo de luva” – essas reentrâncias são as delimitações da substância branca (doente) para a substância cinzenta (sadia).

O diagnóstico de certeza é feito pela biópsia cerebral, com confirmação. Entretanto, pela agressividade do exame, é muito utilizada a detecção do vírus JC por PCR no liquor, com sensibilidade razoável.

Não existe tratamento específico eficaz contra a LEMP. A melhora da imunidade ajuda a deixar o vírus JC em latência. Por isso, a principal

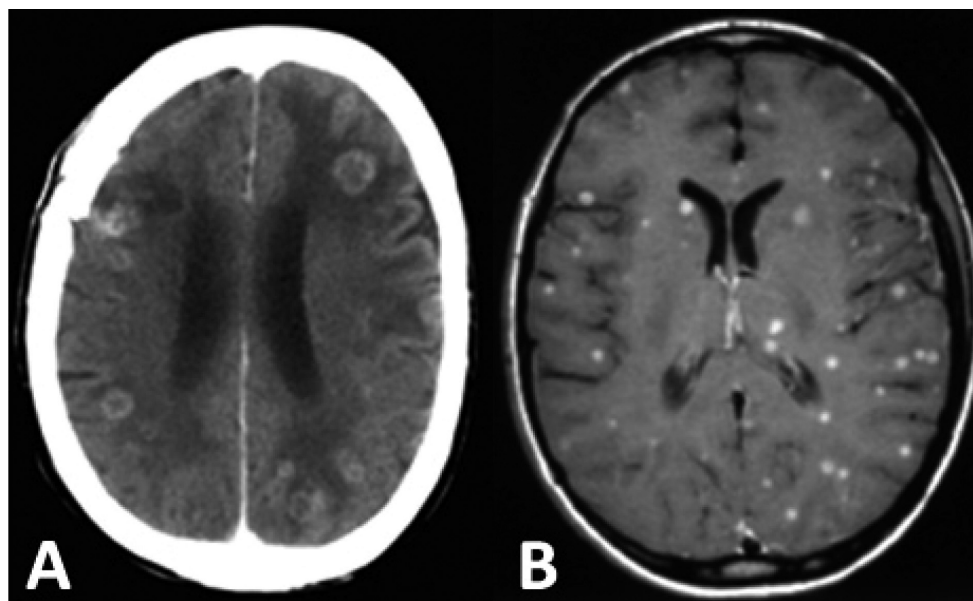
medida para o tratamento é o uso de antirretrovirais, com tentativa de recuperação da resposta celular precocemente. A mortalidade chega a quase 100%, e o paciente sobrevive de 6 meses a 2 anos, em média.

3.3.5 Tuberculose do sistema nervoso central

A tuberculose do SNC pode ocorrer de diversas maneiras. A encefalite é a forma mais frequente, associada ou não a meningite. Outras manifestações podem ocorrer, entretanto as mais comuns são abscesso por tuberculose e tuberculose miliar do SNC, ambas causando lesões focais. Mundialmente, acomete cerca de 5% daqueles com doença no SNC, mas estima-se que, no Brasil, esse número seja bem maior pela endemicidade da tuberculose em nosso meio.

Clinicamente, há febre, cefaleia e alteração progressiva do nível de consciência (característica sempre presente nas meningoencefalites). O comprometimento de pares cranianos (especialmente III, IV, VI e VII) é bastante frequente.

Figura 3.7 - Ressonâncias de pacientes com tuberculose com lesão focal



Legenda: (A) várias lesões que poderiam fazer diagnóstico diferencial com toxoplasmose, exceto pela ausência de lesões na região em que a infecção é mais comum; (B) lesões que são causadas por tuberculose miliar, e o diagnóstico diferencial principal é feito com neurocisticercose com lesões calcificadas. Em ambos os casos, o líquor geralmente é sugestivo de tuberculose.

O exame de líquor, nesse caso, é essencial ao diagnóstico. A celularidade é aumentada com predomínio de linfócitos – apesar de poder haver predomínio de polimorfonucleares no início da infecção –, mas não muito, até 500 células/mm³, em geral, e a proteinorraquia é elevada – até 40% dos casos podem chegar a 500 mg/dL. Outras alterações líquóricas são glicorraquia diminuída, com média de 4 a 40 mg/dL, mas bem mais alta do que uma meningite com bactérias habituais, e pesquisa de BAAR raramente positiva. A cultura permite o diagnóstico definitivo, entretanto leva de semanas a meses, sendo utilizada, portanto, a PCR para micobacteriose.

A PCR para micobacteriose tornou-se ferramenta valiosa para o diagnóstico, pois apresenta alta sensibilidade. A dosagem da enzima adenosina deaminase (ADA) apenas sugere tuberculose se muito aumentada, mas não é patognomônica dessa doença no SNC.

A regra é a TC de crânio ser normal, raramente com tuberculoma. A RNM mostra lesões intracerebrais sem efeito de massa em 50 a 70% dos casos. A radiografia de tórax deve sempre ser feita, pois metade dos pacientes apresenta lesão pulmonar não visualizada.

O diagnóstico diferencial da meningoencefalite tuberculosa é feito com meningite por *C. neoformans*. Quando há lesões visíveis, os diagnósticos diferenciais principais são feitos com toxoplasmose, neurocisticercose e linfoma do SNC.

O tratamento é feito por 9 meses com as mesmas drogas do tratamento para tuberculose pulmonar. A associação a corticoide é essencial para evitar piora do quadro clínico no início do tratamento, principalmente por aumento da resposta inflamatória quando o tratamento é iniciado.

Quadro 3.3 - Recomendações de tratamento da neurotuberculose

| Medicamentos | Doses |
|--------------|---|
| Rifampicina | 10 mg/kg/d; máximo de 600 mg/d; tratamento por 9 meses |
| Isoniazida | 10 mg/kg de peso; máximo de 300 mg/d; tratamento por 9 meses |
| Pirazinamida | 35 mg/kg de peso; máximo de 1.600 mg/d; tratamento apenas nos 2 primeiros meses |
| Etambutol | 25 mg/kg de peso; máximo de 1.100 mg/d; tratamento apenas nos 2 primeiros meses |
| Corticoides | Dexametasona: 4 mg a cada 6 horas (intravenoso no início) nos 2 primeiros meses ou Prednisona: 1 a 2 mg/kg/d nos 2 primeiros meses |

Utiliza-se o esquema com 4 drogas para o tratamento da neurotuberculose: rifampicina + isoniazida por 9 meses e pirazinamida + etambutol nos 2 primeiros meses. Associados a essas drogas, utilizam-se ainda corticoides (dexametasona ou prednisona) nos 2 primeiros meses a fim de evitar a piora do quadro clínico com o início do tratamento.

3.3.6 Criptococose

Doença oportunista fúngica entre as mais frequentes no paciente com AIDS, a criptococose é uma das doenças mais fatais oportunistas relacionadas à AIDS. A hipertensão intracraniana é responsável por 90% das mortes por meningite criptocócica nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento.

O paciente, muitas vezes, requer punções liquóricas diárias, única forma de diminuir a hipertensão intracraniana. Na punção, deve ser sempre medida a pressão de abertura, e pressões acima de 20 cm de água são consideradas acima do normal.

A criptococose é uma doença causada pelo fungo *Cryptococcus* spp. Os tipos de criptococos estão descritos no Quadro 3.4.

Quadro 3.4 - Tipos de criptococos

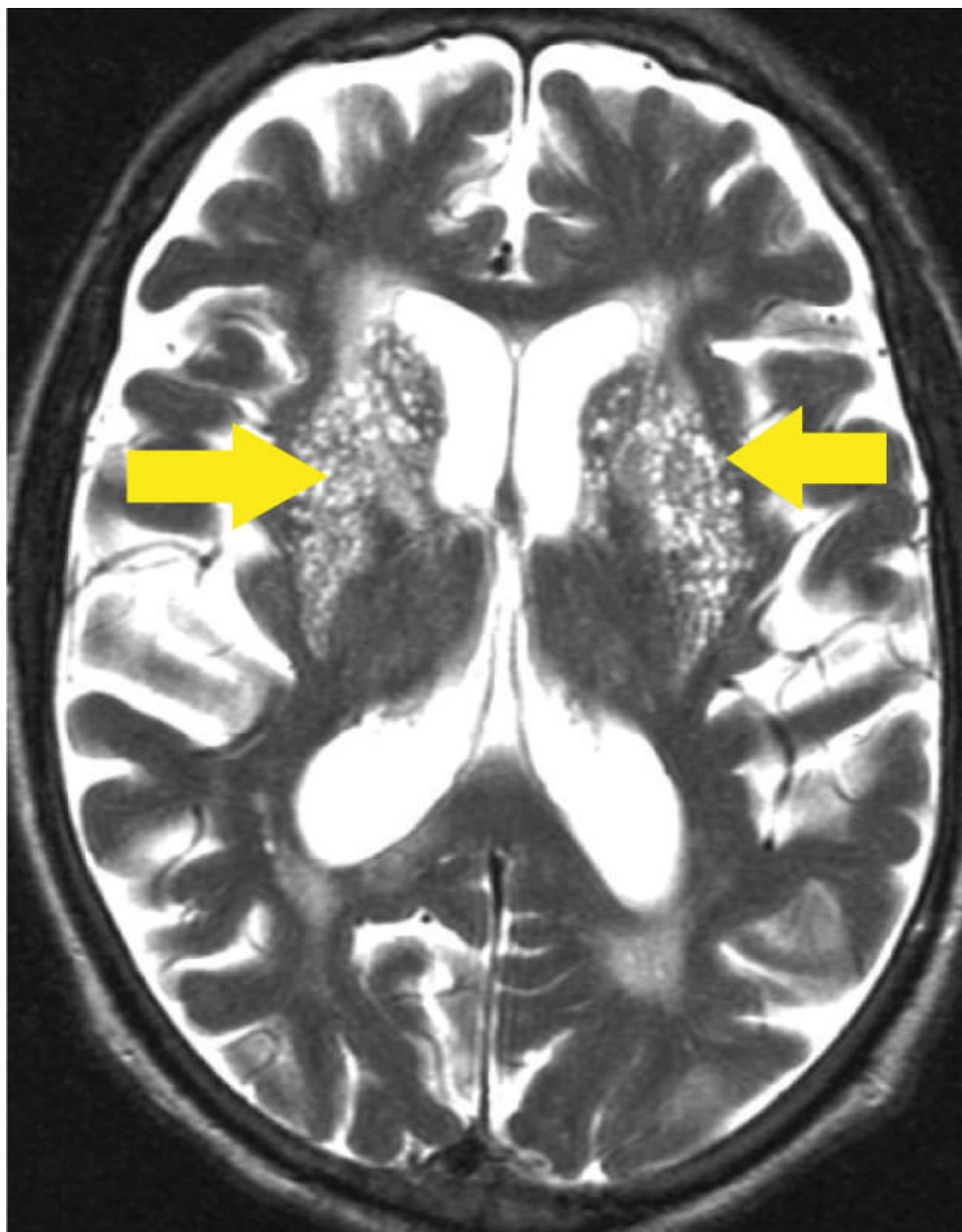
| | |
|---------------------------------------|--|
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Mais comum em pacientes HIV positivos Incidência normalmente de meningoencefalite fúngica Habita, principalmente, em fezes de pombos |
| <i>Cryptococcus gattii</i> | Mais prevalente na população HIV negativa Vive em árvores e solo Normalmente, causa abscessos fúngicos (criptococomas) |

Para o perfil de paciente que discutimos aqui, o *C. neoformans* é o principal agente e, normalmente, está associado a pacientes com CD4 menor do que 100 células/mm³. A incidência de neurocriptococose caiu intensamente com o advento da terapia de amplo espectro (HAART).

Os sintomas são lentos, e os que geralmente ocorrem são febre e cefaleia (75% dos pacientes). Alterações de comportamento são relatadas (como em toda encefalite). Podem ocorrer torpor, crises convulsivas, coma e óbito. Como o fungo entra pelo pulmão, é muito frequente encontrar fungos ao lavado broncoalveolar, ainda que não haja queixa pulmonar.

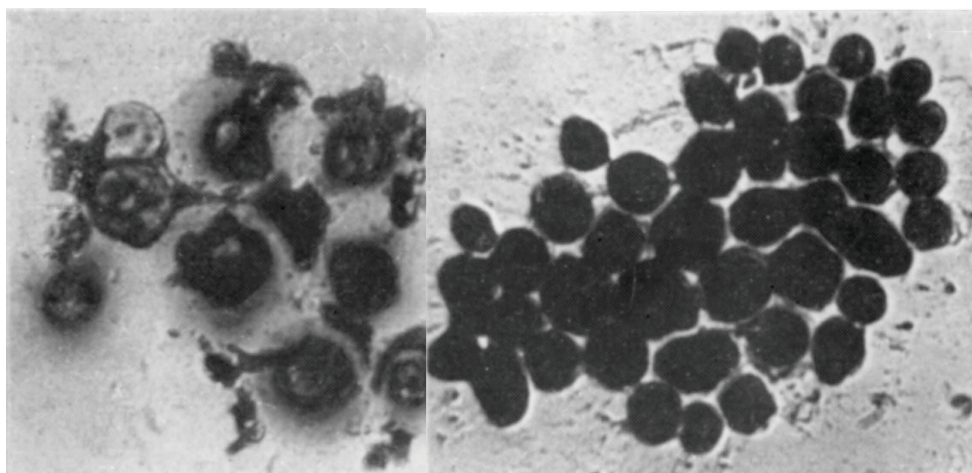
O liquor é muito semelhante ao da tuberculose, com celularidade aumentada e predomínio de linfócitos. As diferenças começam em um nível de proteína geralmente mais baixo que na tuberculose. Ocorre aumento de pressão intracraniana pela elevação da produção líquórica; esse é um dado importante no momento da coleta do liquor, já que a pressão líquórica será aumentada. A pesquisa do fungo no liquor pela tinta da China é positiva em 70 a 94% dos casos, e a cultura para *C. neoformans* é positiva em 95 a 100%.

Figura 3.8 - Rara imagem de abscessos por *Cryptococcus* spp.



Na Figura 3.8 observamos que há múltiplos pequenos cistos próximos à região da cápsula interna e do terceiro ventrículo, bilateralmente. Há aumento da produção liquórica como um estímulo do corpo para eliminar o fungo e como um estímulo do fungo no plexo coroide pela afinidade proteica. Por esse motivo, a hipertensão intracraniana deve-se ao aumento de liquor, e não ao edema compressivo e, por isso, não adianta usar corticoides para o tratamento.

Figura 3.9 - Exame de tinta da China mostrando múltiplos *Cryptococci*



Fonte: adaptado de O líquido cefalorraqueano no diagnóstico da criptococose do sistema nervoso, 1956.

A tinta nanquim utilizada no exame de tinta da China só não consegue corar o fungo pela sua grossa cápsula, mas facilita o diagnóstico.

O tratamento de escolha é feito com anfotericina B, associada ou não a 5-flucitosina. O esquema sugerido é com a dose de 0,7 a 1 mg/kg/d, intravenosa, de anfotericina B, e de 100 mg/kg/d, via oral, de 5-flucitosina, durante 15 a 30 dias para a fase de indução – o tempo de tratamento nessa fase dependerá da melhora líquórica. Como são necessárias altas doses de anfotericina, o uso de anfotericina lipossomal pode ser escolhido pela possibilidade de uso de 3 a 5 mg/kg/d.

O tratamento com fluconazol (400 mg a cada 12 horas) por mais 6 a 8 semanas é indicado na segunda fase, chamada de consolidação. Na última fase, a de manutenção, recomenda-se manter o fluconazol, 200 mg/d, até uma adequada reconstituição imune (com CD4 acima de 200 células/mm³ e pelo menos 6 meses de tratamento). Isso pode durar de 1 a 2 anos e recaídas poderão ocorrer se o paciente não aderir ao tratamento.

Quadro 3.5 - Opções terapêuticas para o tratamento da criptococose

| Esquemas | Medicações e doses | Efeitos adversos |
|------------------------|--|---|
| Padrão (mais estudado) | Anfotericina B: 1 mg/kg/d, durante 2 a 4 semanas, seguidas de fluconazol oral por mais 8 semanas ¹ | Anfotericina: calafrios, febre, flebite, anemia, acidose tubular renal, hipocalcemia A insuficiência renal é um dos principais eventos adversos relacionados ao uso da anfotericina desoxicolato Fluconazol: náusea, <i>rash</i> , hepatotoxicidade |
| Boa opção ² | Anfotericina B: 0,7 mg/kg/d, associada a flucitosina 25 mg/kg/dose, a cada 6 horas, durante 2 semanas; seguidos de fluconazol oral por mais 8 semanas ¹ | Flucitosina: toxicidade medular, <i>rash</i> , hepatotoxicidade, náusea e vômitos; porém, há alguns anos não é fabricada no Brasil |
| Opção ³ | Anfotericina lipossomal: de 3 a 6 mg/kg/d | Semelhantes aos da anfotericina B (embora demorem mais a aparecer) |
| Opção ³ | Anfotericina em emulsão lipídica: 5 mg/kg/d | Semelhantes aos da anfotericina B, mais importantes do que os da lipossomal, mas menores do que os da anfotericina B habitual |

1 Trocar por fluconazol apenas em caso de boa resposta, avaliada pela diminuição das células fúngicas no LCE.

2 Esquema limitado por duas razões: pouca disponibilidade da flucitosina e pela toxicidade medular; a vantagem é a esterilização mais rápida do liquor.

3 Preparações especiais de anfotericina – vantagens: menor toxicidade renal, mais bem tolerada e possibilidade de usar doses maiores; desvantagem: custo muito alto.

A mortalidade da criptococose em pacientes com infecção pelo HIV é alta, chegando a 90%. Os fatores associados a desfecho pior são:

1. Alteração do estado mental;

2. Hipertensão intracraniana;
3. Titulação de látex para *Cryptococcus* sp. maior que 1:1.024 no liquor;
4. Contagem de leucócitos < 20 células/μL no liquor.

O seguimento da criptococose é uma questão complexa. Para a suspensão de anfotericina e troca para fluconazol, o correto é que se tenham pelo menos 2 culturas para fungo negativas no LCE, com o tempo mínimo de tratamento. A tinta da China costuma ficar positiva mesmo após iniciado o tratamento, como também na fase de consolidação e manutenção deste. Por esse motivo, o exame não deve ser usado como única forma de avaliar a melhora da doença.

3.3.7 Outras manifestações neurológicas

Existem diversas outras manifestações neurológicas causadas por doenças oportunistas na AIDS. Algumas delas merecem alguns comentários.

3.3.7.1 Encefalite pela família herpes

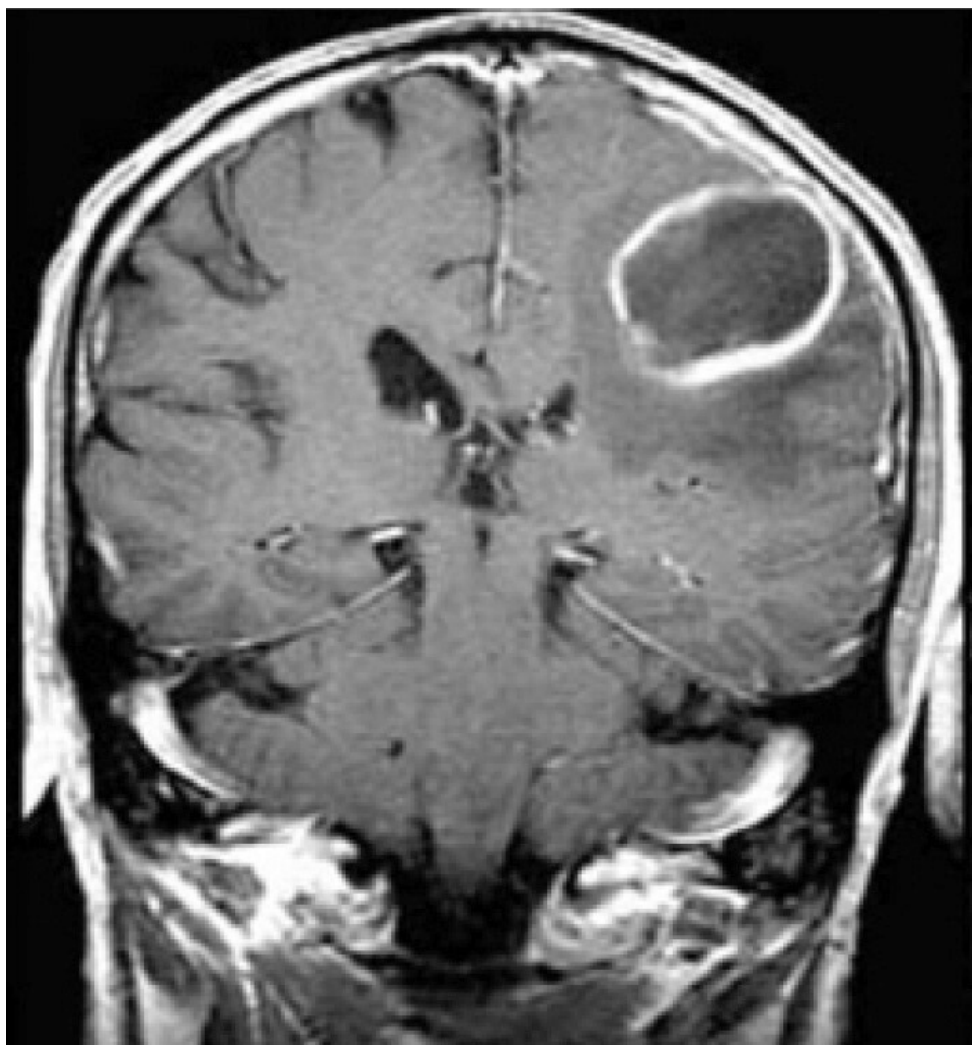
Pode ser herpética ou por CMV. No último caso, tende a ser mais grave e, eventualmente, fatal, com difícil diagnóstico. Na dúvida, em meningites/encefalites com suspeita de diagnóstico, o tratamento deve ser iniciado precocemente para diminuir a mortalidade. Se houver herpes, o tratamento deverá ser feito com aciclovir 10 mg/kg/dose a cada 8 horas. Se houver CMV, trata-se com ganciclovir 10 mg/kg/d, a cada 12 horas, ou 5 mg/kg/dose, também a cada 12 horas.

3.3.7.2 Abscessos bacterianos cerebrais

Apesar de não terem associação clara com imunodepressão diretamente, entram como diagnóstico diferencial pela característica da imagem radiológica, confundidos principalmente com neurotoxoplasmose. Devem ser diagnosticados por ressonância com espectrofotometria e, ainda, por biópsia. O liquor pode estar

normal nesses casos, pois o abscesso pode estar encapsulado. O tratamento normalmente compreende ceftriaxona 2 g, a cada 12 horas, intravenosa, e metronidazol 500 mg, a cada 8 horas, intravenoso, por 4 a 6 semanas.

Figura 3.10 - Abscesso cerebral, com lesão “em anel” semelhante ao da toxoplasmose



O diagnóstico diferencial é feito pela localização da lesão, pelo seu tamanho – toxoplasmose seria menor – e pela heterogeneidade no seu interior, sugerindo conteúdo líquido – abscesso.

3.3.7.3 Neurosífilis

Existe maior chance de infecção no SNC pela sífilis em pessoas com HIV/AIDS, o que obriga todo paciente HIV positivo com VDRL positivo no sangue a fazer uma coleta de liquor; ele mostra celularidade aumentada (5 a 100 células/mm³), com predomínio de mononucleares, proteinorraquia de 45 a 200 mg/dL e VDRL positivo (sensibilidade de 65% e especificidade de 100%). A TC pode mostrar poucas alterações específicas, como captação do contraste nas meninges, infartos e atrofia cortical.

Se confirmar infecção no SNC, não se pode utilizar penicilina benzatina, pois esta não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O tratamento é realizado com penicilina cristalina 4.000.000 UI, a cada 4 horas, por 14 dias, e está indicado àqueles com VDRL positivo no liquor. Aos pacientes alérgicos, sugere-se dessensibilização, e o uso de ceftriaxona pode apresentar falha de até 25%.

3.4 DOENÇAS PULMONARES ASSOCIADAS AO HIV

As manifestações pulmonares associadas ao HIV incluem doenças infecciosas e tumores.

Sem dúvida, a infecção pulmonar associada ao HIV mais comum é a pneumocistose, clássica na história da AIDS, vitimando milhões de pessoas no início da epidemia.

O diagnóstico diferencial de um quadro pulmonar em um paciente com AIDS passa, com certeza, por 3 infecções pelo menos: além da pneumocistose, muito frequente no Brasil, há a tuberculose pulmonar e a pneumonia bacteriana, doenças mais frequentes do parênquima pulmonar em qualquer tipo.

3.4.1 Pneumocistose

Trata-se de uma infecção causada por um fungo, o *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), praticamente restrito a pacientes com CD4 < 200 células/mm³. Foi o principal causador de óbitos no início da epidemia da AIDS e, até hoje, é mortal se não tratado adequadamente. Entretanto, o uso de terapia com combinação de drogas com alta potência (HAART) fez que sua incidência diminuísse notavelmente.

A pneumocistose manifesta-se clinicamente com tosse seca, febre baixa (geralmente de até 39°C) e dispneia progressiva. Como o quadro é progressivo e insidioso, passa algum tempo até que a dispneia comece a atrapalhar o paciente nas suas funções habituais, confundindo o quadro clínico com uma pneumonia atípica.

A radiografia de tórax pode ser normal em até 10% dos casos, e pode ser difícil visualizá-la.

A imagem típica é a de um infiltrado reticular heterogêneo, difuso, bilateral e simétrico, mas que parte dos hilos pulmonares.

A tomografia sempre será anormal, geralmente mostrando opacidades “em vidro fosco” bilaterais.

Figura 3.11 - Radiografia na pneumocistose



Nota: a imagem do exame lembra, por vezes, radiografia pouco penetrada; observando-se com cuidado, nota-se infiltrado reticulonodular a partir do hilo pulmonar.

Figura 3.12 - Tomografia computadorizada na pneumocistose



Nota: a imagem mostra a mesma paciente do exame da Figura 3.11 – note que o parênquima apresenta infiltrado reticulonodular difuso partindo do centro e poupando a periferia.

Fonte: Review of Thoracic Imaging Findings Unique to Women, 2015.

Os exames de sangue mostram pouca alteração de leucócitos. Existe descrição de aumento da desidrogenase láctica (DHL) em pacientes com pneumocistose; no entanto, é um dado inespecífico e com poder nulo para definir diagnóstico. Ainda assim, os examinadores costumam utilizar esse parâmetro para fazer menção à doença. A gasometria arterial demonstra redução dos níveis de pO₂ para menos de 70 mmHg em cerca de 80%.

O tratamento é feito empiricamente, em quadros intersticiais de pacientes com infecção pelo HIV, cujo diagnóstico pode ser feito pela pesquisa do *P. jirovecii* no escarro induzido, mas pode haver contaminação oral, e o lavado broncoalveolar protegido tem maior especificidade (e chega a 90% de sensibilidade). A terapêutica é realizada com:

1. Sulfametoxazol-trimetoprima (Bactrim®): é a droga de escolha, com dose de 15 a 20 mg/kg/d do componente trimetoprima, dividida em 3 a 4 vezes durante 14 a 21 dias. Como as doses utilizadas são altas, muitos pacientes – cerca de 50% – apresentam efeitos adversos. Os mais comuns são *rash* cutâneo, adinamia, pancitopenia, hepatite, nefrite e aumento de bilirrubinas;

2. Corticoides: deverão ser utilizados sempre que a hipoxemia for importante ($pO_2 < 70$ mmHg ou gradiente alveoloarterial > 35 mmHg). Utilizam-se essas drogas porque, com o tratamento clínico, a morte do fungo libera citocinas que induzem broncoespasmo, geralmente a partir do terceiro dia de tratamento. Em pacientes com hipoxemia importante, haverá insuficiência respiratória com risco de intubação orotraqueal e óbito. O corticoide diminui o processo inflamatório, a chance de intubação e a chance de fibrose pulmonar sequelar. O tratamento deve ser iniciado com corticoide intravenoso, em geral metilprednisolona 1 mg/kg/dose, a cada 6 horas, ou hidrocortisona 100 mg, a cada 8 horas, intravenoso nos primeiros dias e, posteriormente, substituir por prednisona, até desmamar, antes do vigésimo primeiro dia de tratamento.

A profilaxia para pneumocistose deve ser feita com sulfametoxazol-trimetoprima 400/800 mg, 2 cp/d, 3x/sem. A profilaxia primária é destinada aos pacientes com

CD4 < 200 e que nunca tiveram a doença, e a profilaxia secundária é destinada a quem já apresentou a doença e visa evitar que ela volte, até que o CD4 fique acima de 200 por 6 meses consecutivos. Em alérgicos a sulfas, pode ser usada dapsona 100 mg/d, via oral, ou pentamidina aerossol 300 mg a cada mês, via Respigard II® (inalatória). Deve ser lembrado que a profilaxia apenas reduz o risco de pneumocistose, mas não impede que o paciente apresente a doença, principalmente se a resposta celular for muito baixa. Em indivíduos que fazem uso da profilaxia, entretanto, o risco de adquirir pneumocistose é até 10 vezes menor.

Quadro 3.6 - Principais medicações para tratamento da pneumocistose

| Drogas | Doses e características |
|--|---|
| Sulfametoxazol-trimetoprima | <p>15 a 20 mg/kg/d de trimetoprima, a cada 6 horas, por 21 dias</p> <p><i>Rash</i> cutâneo é uma característica que ocorre em até 50% dos pacientes, em dose alta</p> <p>Outros efeitos: adinamia, pancitopenia, hepatite, nefrite e hiperbilirrubinemia</p> |
| Pentamidina | <p>3 a 4 mg/kg/d, por 21 dias</p> <p>É necessário diluir bem a droga</p> <p>Alterações de glicemia ocorrem na metade dos pacientes (hipo ou hiperglicemia)</p> <p>Outros sintomas: febre, <i>rash</i> cutâneo, hepatite, hipercalemia ou hipocalcemia, nefrotoxicidade, anemia, plaquetopenia</p> <p>Pancreatite não é tão frequente, mas, se ocorrer, é fatal</p> <p>Não está presente na maior parte do Brasil, o que dificulta seu uso</p> |
| Clindamicina- primaquina (separadamente) | <p>É a principal escolha alternativa atualmente</p> <p>Clindamicina: 600 mg/dose, a cada 6 a 8 horas, por 21 dias</p> <p>Primaquina: 30 mg, 1x/d, via oral</p> <p>Clindamicina pode causar intolerância do trato gastrointestinal e colite pseudomembranosa</p> <p>Primaquina leva à anemia hemolítica se o paciente tiver deficiência de G6PD</p> |

3.4.2 Tuberculose pulmonar

O paciente com AIDS tem prevalência aumentada de tuberculose pulmonar (de fato, em qualquer lugar do corpo). Também é preciso lembrar que todo paciente com diagnóstico de tuberculose deve fazer exame de sorologia de HIV dada a grande prevalência de uma doença com a outra. Pode haver 2 perfis com o binômio HIV-tuberculose, descritos a seguir.

3.4.2.1 Antes da AIDS

Mesmo em pacientes com CD4 alto, a chance de tuberculose é aumentada; neste caso, espera-se por cavitações e quadro típico, como em um paciente sem HIV. Pela alta prevalência de associação entre tuberculose e HIV no Brasil, há recomendação do Ministério da Saúde para testes de HIV em todo indivíduo com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada.

Figura 3.13 - Tuberculose em paciente com CD4 > 350

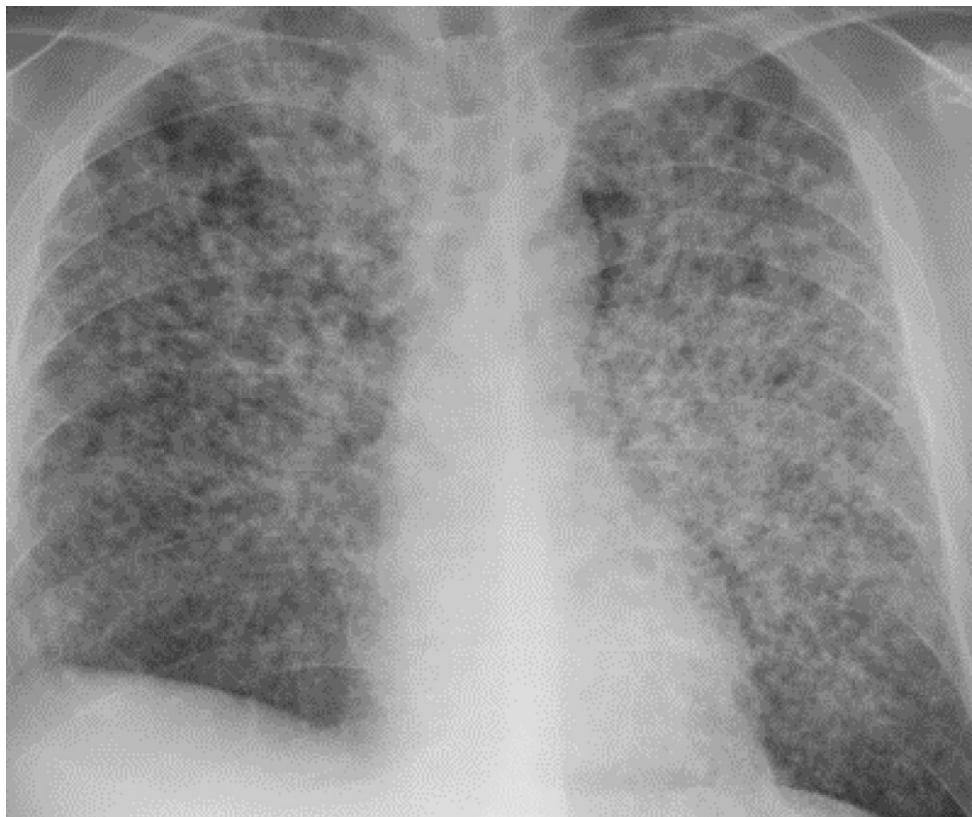


Nota: espera-se, neste perfil de paciente, imagem em ápice pulmonar com cavitação e sintomas típicos.

3.4.2.2 Com AIDS já instalada

Neste caso, não se deve esperar por cavitações habituais. Isso acontece porque, muitas vezes, não há resposta celular para produzir cavidades, lembrando que apenas a resposta humoral está ativa; por isso, o padrão da tuberculose no HIV é diferente do da população geral.

Figura 3.14 - Tuberculose em paciente com AIDS já instalada



Na Figura 3.14 há um infiltrado reticulonodular, como se o exame tivesse levado um tiro de cartucheira. A imagem é difusa, sem localização característica em ápice nem formação de cavernas. É um quadro típico de tuberculose miliar pulmonar, comum entre pacientes com $CD4 < 350$ (mais frequente com < 200).

Quadro 3.7 - Características importantes da tuberculose em infecção pelo HIV

| Característica | Observação |
|----------------|--|
| Clínica | <p>CD4 > 350: sintomas clássicos, como tosse, expectoração, perda de peso, sudorese, febre e cavitação</p> <p>CD4 baixo: doença insidiosa, apresentação lenta e progressiva. Tosse pode ser seca, com sudorese e perda de peso. Febre nem sempre está presente. Outros focos podem estar presentes, como gânglios</p> |
| Diagnóstico | <p>Imunidade preservada: baciloscopia positiva</p> <p>CD4 baixo: baciloscopia negativa (paucibacilar). O lavado broncoalveolar é necessário, e a cultura é essencial (BAAR pode ser negativo, e cultura, positiva)</p> <p>Cultura de sangue para micobactérias: necessária</p> |
| PPD | <p>Não faz diagnóstico de tuberculose; só demonstra contato prévio com a doença</p> <p>Pacientes com valor acima de 5 mm e sem doença ativa devem fazer tratamento de tuberculose latente (antiga profilaxia com isoniazida)</p> |
| Tratamento | <p>Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol (RIPE)</p> <p>A piridoxina (vitamina B6) é importante para evitar neuropatia periférica, frequente nesses pacientes, devido ao uso de isoniazida</p> |

Quando se descobre o HIV com a tuberculose, o tratamento desta deve começar antes do tratamento do HIV, nunca ao mesmo tempo, a fim de evitar síndrome da reconstituição imune. Inicia-se o tratamento do HIV a partir de 2 semanas a, no máximo, 2 meses após o início do tratamento da tuberculose.

3.4.3 Pneumonias bacterianas

Da mesma maneira que em pacientes HIV negativos, as pneumonias são bastante incidentes nessa população. O principal causador de pneumonias no paciente HIV positivo é o *S. pneumoniae*; entretanto, alguns dados são diferentes. O paciente HIV positivo tem de 5 a 6 vezes mais risco de pneumonias e, ao desenvolvê-las, morre mais por complicações (até 4 vezes mais). Esse perfil também tem maior risco de bacteriemias em uma pneumonia.

O principal causador de pneumonias no paciente HIV positivo é o *S. pneumoniae*.

Quadro 3.8 - Causadores mais frequentes de pneumonia da comunidade em pacientes HIV positivos

| Agentes causadores | Frequências |
|-------------------------------|--|
| <i>S. pneumoniae</i> | Até 70% dos casos; doença invasiva mais prevalente em pacientes com AIDS |
| <i>H. influenzae</i> | 3 a 40% dos casos |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3 a 10% dos casos |
| Gram negativos e outros | 7 a 9% dos casos |
| <i>Legionella pneumophila</i> | Risco 40 vezes maior |

Quadro 3.9 - Particularidades da pneumonia em pessoas vivendo com HIV/AIDS

| Características | Pontos marcantes |
|--------------------|---|
| Clínica | Características semelhantes às de uma pneumonia em imunocompetente: febre, tosse e expectoração amarelo-esverdeada |
| Imagem radiológica | Segmentares ou lobares, como no imunocompetente |
| Agente etiológico | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , como em qualquer outro paciente, é a primeira causa <i>Legionella pneumoniae</i> tem incidência aumentada em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) e o tratamento de atípicos deve ser adicionado |
| Tratamento | Semelhante ao de imunocompetentes Ressalva em pacientes com CD4 < 200 pelo risco de doenças oportunistas associadas, como a pneumocistose, ou até mesmo a tuberculose |
| Profilaxia | É obrigatória a vacinação contra gripe anualmente para toda PVHIV É obrigatória a vacinação contra pneumococo na rede pública por meio da pneumo-23 (a cada 5 anos, no máximo 2 doses). Há maior efeito da vacina contra pneumococo se CD4 < 200 |

Figura 3.15 - Pneumonia bacteriana em paciente infectado pelo HIV



A pneumonia no HIV apresenta características muito semelhantes às de um paciente HIV negativo. Entretanto, pela quantidade de outras infecções que podem causar imagens como a da Figura 3.15, o paciente acaba fazendo, concomitantemente, exames de escarro. O tratamento da pneumonia, no entanto, não deve ser postergado pelo risco de complicações. Muitas vezes, o quadro clínico pode ser evolutivo de uma pneumonia atípica e o tratamento deve englobar essas bactérias.

A terapêutica é semelhante à indicada para pneumonia bacteriana de comunidade em pacientes HIV negativos, com macrolídeo/betalactâmico.

Mais de 2 episódios de pneumonia bacteriana em um intervalo de 1 ano associados a infecção pelo HIV sorologicamente confirmada já diagnosticam o paciente com AIDS, independentemente do valor de CD4.

3.4.4 Outras afecções pulmonares

Quadro 3.10 - Outras afecções pulmonares importantes no paciente HIV positivo

| Doenças pulmonares | Características |
|--------------------------|---|
| Sarcoma de Kaposi | HHV-8 é o causador desse tumor, associado à baixa imunidade pelo HIV Lesões de pele são as principais, mas os tratos digestivo e respiratório podem ser acometidos – todo paciente com esse sarcoma na pele deve fazer broncoscopia, endoscopia e colonoscopia Quando há lesões viscerais, a quimioterapia deve ser utilizada |
| Micobacterioses atípicas | <i>M. avium</i> e <i>M. kansasii</i> são os mais frequentes A imagem pulmonar pode ser parecida com a de <i>M. tuberculosis</i> na apresentação Acomete pacientes com CD4 < 50 O diagnóstico é feito por culturas O tratamento é feito com macrolídeo, geralmente claritromicina 500 mg, a cada 12 horas, etambutol 400 mg (3 comprimidos, 1x/d) e uma quinolona, geralmente moxifloxacino 400 mg/d ou levofloxacino 500 mg/d |

| | |
|-----------------------|--|
| Toxoplasmose pulmonar | De diagnóstico difícil, é subdiagnosticada Ocorrem febre, tosse e infiltrado intersticial, confundidos com uma pneumonia atípica Lesões oculares associadas a quadro pulmonar devem ser sempre investigadas para o descarte de pneumonia por <i>Toxoplasma</i> |
| Histoplasmosose | É mais frequente no paciente HIV positivo do que na população em geral <i>H. capsulatum</i> é o agente etiológico O contato com cavernas não é necessário em imunodeprimidos Febre persistente associada a tosse com granulomas ou áreas de aumento de gânglios para-aórticos e mediastinais CD4 > 300 células/mm ³ : o quadro é semelhante ao de imunocompetentes, com lesão pulmonar e pneumonia com infiltrado reticulonodular CD4 < 300 células/mm ³ , especialmente abaixo de 150: doença disseminada com aumento de gânglios, hepatoesplenomegalia Invasão medular pelo <i>H. capsulatum</i> , levando à pancitopenia, pode ocorrer em imunodeprimidos O tratamento é feito com anfotericina B desoxicolato inicialmente, itraconazol 200 mg, 2x/d posteriormente, e a profilaxia secundária, com itraconazol 200 mg/d até CD4+ > 150 células/mm ³ por mais de 6 meses |

| | |
|------------------------------------|--|
| Criptococose pulmonar | <p>Infecção pulmonar é a porta de entrada em qualquer paciente que desenvolve posteriormente a infecção no SNC</p> <p>Pode haver lesões de pele do tipo vesículas; biópsia deve sempre ser feita</p> <p>A antigenemia para <i>Cryptococcus</i> no sangue (pesquisa do antígeno para <i>Cryptococcus</i>) ajuda no diagnóstico de lesões pulmonares inespecíficas</p> <p>O diagnóstico de certeza é feito com biópsia pulmonar, com imagem do fungo encontrada no anatomopatológico</p> <p>O tratamento é realizado com anfotericina inicialmente e, posteriormente, fluconazol</p> |
| Pneumonia intersticial linfocítica | <p>Há prevalência entre 30 e 50% em crianças infectadas perinatalmente pelo HIV</p> <p>Observam-se infiltrado pulmonar difuso e sintomas como dispneia, tosse, hipergamaglobulinemia, hipertrofia de parótidas, visceromegalias e linfadenopatias</p> <p>Biópsia pulmonar é a maneira de fazer diagnóstico dessa enfermidade</p> <p>O tratamento é feito com corticoides e imunossupressores</p> |

Figura 3.16 - Radiografia de paciente com sarcoma de Kaposi pulmonar



Fonte: Pulmonary Manifestations of HIV, 2009.

A radiografia é inespecífica e o diagnóstico de suspeita se dá por lesões sugestivas na pele. A confirmação é feita por broncoscopia com biópsia.

Figura 3.17 - Tomografia computadorizada de tuberculose miliar



Fonte: Tuberculosis from Head to Toe, 2000.

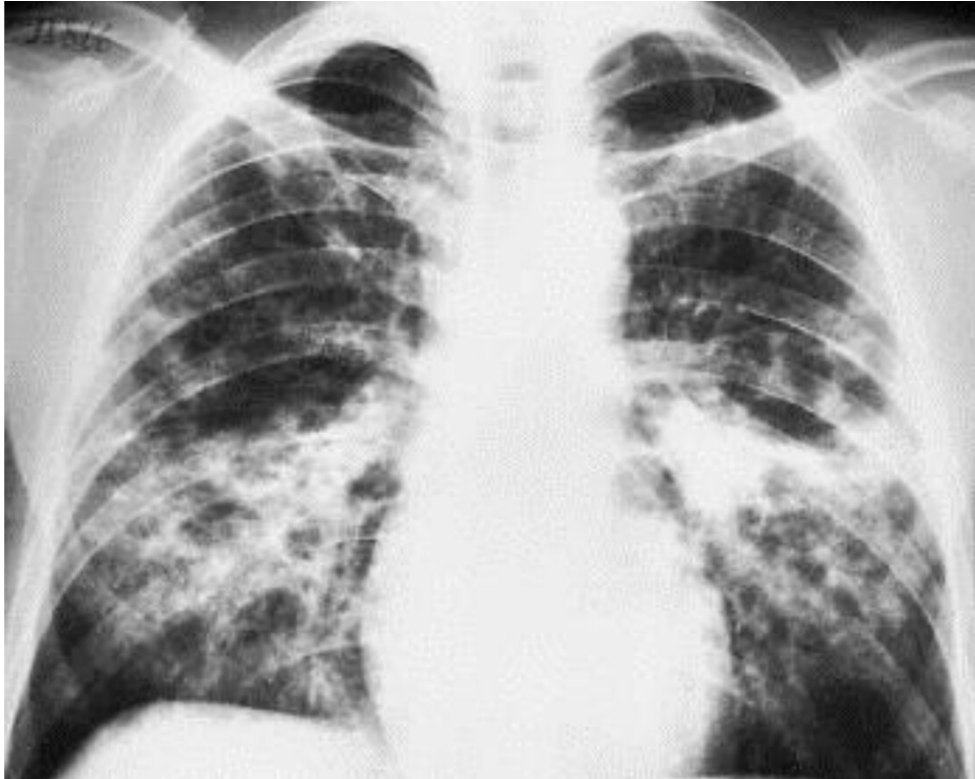
A TC da Figura 3.17 apresenta-se com aspecto reticulonodular e foi confirmada posteriormente como *M. avium*. Em pacientes com CD4 baixo, *M. tuberculosis* também pode apresentar imagens dessa forma, o que obriga a sempre solicitar culturas para identificar o tipo.

Figura 3.18 - Quadro de histoplasmosse pulmonar em paciente HIV positivo



Nota: próximo ao hilo esquerdo, opacificações referentes a granulomas e aumento de gânglios.

Figura 3.19 - Pulmão de paciente HIV positivo com infecção por criptococose pulmonar



Fonte: Palmer & Reeder.

O diagnóstico de criptococose é confirmado por biópsia pulmonar – observe que a imagem da Figura 3.19 lembra padrão de tuberculose disseminada, com cavitações e padrão disseminado. Portanto, em pacientes como este, além da pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente no escarro, deve ser solicitada antigenemia para *Cryptococcus* e, quando possível, utilizada a biópsia pulmonar para o diagnóstico.

Quadro 3.11 - Características clínicas relacionadas às doenças pulmonares nas pessoas vivendo com HIV/AIDS

| Características | Doenças relacionadas |
|---|--|
| Doenças mais frequentes em um quadro pulmonar | Pneumonia bacteriana Pneumocistose Tuberculose |
| Se já teve doença pulmonar prévia, aumenta a chance de ela recorrer | Pneumonia bacteriana Pneumocistose Pneumonia fúngica |
| Aumento da DHL | Pneumocistose, apesar de não ser patognomônico |
| Derrame pleural | Pneumonia bacteriana Tuberculose CMV Linfoma não Hodgkin Sarcoma de Kaposi |
| Presença de lesões cutâneas | <i>Cryptococcus neoformans</i> Sarcoma de Kaposi Raro: tuberculose |
| Acometimento de retina | <i>Toxoplasma gondii</i> CMV |
| Acometimento do SNC | <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> |
| Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia ou infiltração de medula óssea | Tuberculose e micobactérias atípicas <i>H. capsulatum</i> Linfoma não Hodgkin |

3.5 DOENÇAS GASTRINTESTINAIS ASSOCIADAS AO HIV

A doença oportunista mais frequente englobada neste grupo é a monilíase esofágica. O fato é que, por baixo de um “tapete” de monilíase esofágica, podem existir muitas outras lesões que serão

aqui discutidas. Para facilitar o entendimento, pode-se dividir as doenças por parte do trato digestivo.

3.5.1 Doenças no trato gastrointestinal associadas ao HIV

1. Esôfago:

- a) Candidíase esofágica;
- b) CMV esofágico;
- c) Herpes esofágico;
- d) Úlcera idiopática do HIV.

2. Estômago: tumores – linfoma e sarcoma de Kaposi;

3. Intestino:

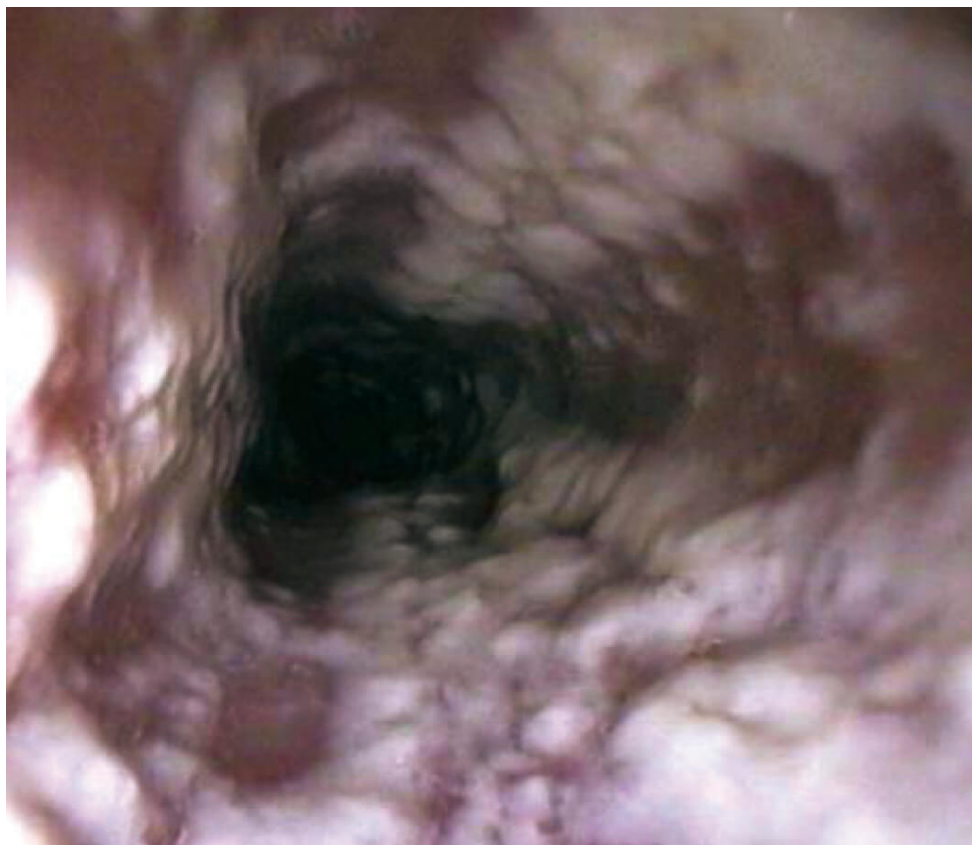
- a) Salmonelose;
- b) Infecções por parasitas intestinais;
- c) Isosporíase;
- d) Criptosporidíase;
- e) Diarreia crônica pelo HIV;
- f) Tumores: sarcoma de Kaposi.

3.5.2 Esôfago

3.5.2.1 Candidíase esofágica

Até 80% de todos os pacientes que evoluírem com AIDS apresentarão esta condição. Por isso, é a primeira causa de odinofagia em pacientes HIV positivos e, na falta de endoscopia, é a doença a ser tratada empiricamente. Além da odinofagia, vômitos e sensação de dor retroesternal são queixas frequentes. Em geral, a monilíase oral está presente (praticamente 100% das candidíases esofágicas apresentam candidíase oral, mas o contrário não é verdadeiro).

Figura 3.20 - Monilíase esofágica



A lesão ilustrada na Figura 3.20 encobre praticamente toda a luz do esôfago, e, por isso, é importante repetir o exame após o fim do tratamento para avaliar melhora e descartar lesões não visualizadas por baixo de toda a infecção.

O tratamento de escolha para candidíase esofágica é fluconazol 200 a 400 mg/d via oral ou 400 mg/d intravenoso, nos casos de disfagia importante, ou itraconazol solução oral, 200 mg/d. A grande maioria dos casos de candidíase esofágica responde clinicamente em 7 a 14 dias de tratamento antifúngico sistêmico.

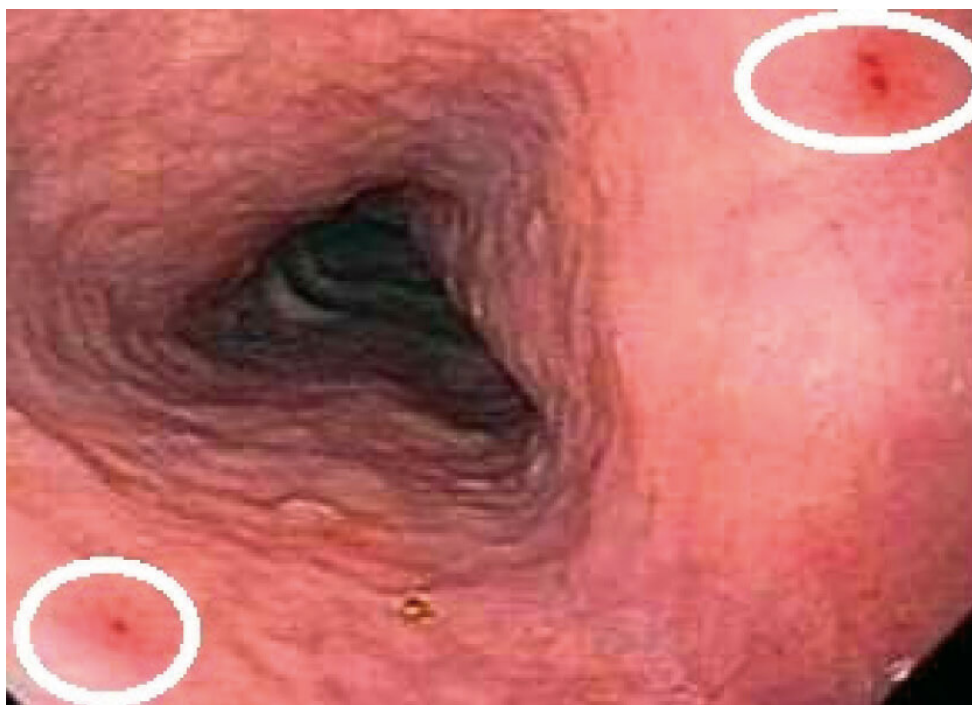
O tratamento alternativo, para casos refratários ao fluconazol, pode ser realizado com voriconazol 200 mg via oral ou intravenoso 2x/d; anfotericina desoxicolato 0,6 mg/kg intravenoso diariamente; formulação lipossomal 3 a 4 mg/kg/d; caspofungina 50 mg/d; micafungina 150 mg/d; ou anidulafungina 100 mg/d na dose de 0,6 mg/kg/d.

Na ausência de resposta clínica após esse período, deve-se levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo para o sintoma esofágico.

3.5.2.2 Citomegalovírus esofágico

O segundo tipo de infecção mais prevalente no paciente com AIDS na região do esôfago é a infecção pelo CMV. Causa lesão disseminada por todo o corpo na AIDS, sendo um dos principais parceiros do HIV para causar complicações. É também a causa mais frequente de úlcera esofágica no paciente HIV positivo, com cerca de metade de todas as úlceras de esôfago. A biópsia é sempre necessária, apesar de a característica e o perfil das lesões serem bastante sugestivos.

Figura 3.21 - Duas úlceras de esôfago confirmadas como citomegalovírus em biópsia (circundadas)



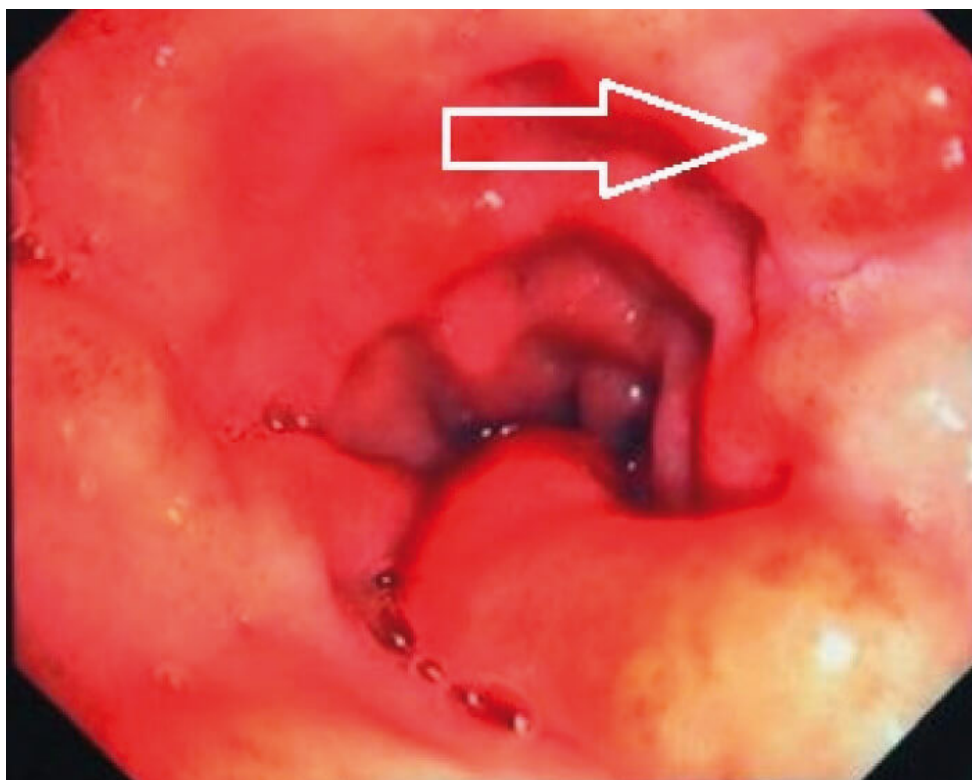
A úlcera é a principal apresentação do CMV esofágico. Geralmente é puntiforme, ao contrário do herpes, que é mais largo, e não costuma causar lesões extensas, mas sim profundas, inclusive com perfuração. Em paciente que apresente candidíase, o CMV passa a ser diagnóstico diferencial quando ocorre tratamento da infecção

fúngica no esôfago, mas a queixa de dor persiste. O principal sintoma clínico é a disfagia. Dor retroesternal, vômitos e odinofagia também estão naturalmente presentes. O tratamento é feito com ganciclovir 5 mg/kg/dose, a cada 12 horas, por pelo menos 14 dias. Lembrar que essa é uma droga pancitopênica, o que pode piorar a condição do paciente, por isso o tratamento não começa antes de haver confirmação ou falha de tratamento prévia com uso de aciclovir (lembrando que este não trata CMV, apenas herpes).

3.5.2.3 Herpes esofágico

A infecção por herpes é menos comum do que as 2 anteriores, representando apenas 20% das úlceras de esôfago. Nesse caso, as lesões são superficiais, mas mais extensas do que as do CMV. Além disso, por mais que esse tipo de lesão (não profunda, não perforativa) seja bastante sugestivo de herpes, apenas a biópsia pode confirmar ou excluir a infecção.

Figura 3.22 - Úlcera esofágica por herpes



3.5.3 Estômago

A principal alteração relacionada a doenças oportunistas no estômago são os tumores. Existem diversos tumores associados ao HIV com lesões estomacais, mas 2 se destacam: linfomas gástricos (geralmente indolentes, do tipo B) e sarcoma de Kaposi, que pode causar lesões em todo o trato digestivo.

Figura 3.23 - Sarcoma de Kaposi no duodeno, em que as lesões podem ser enegrecidas ou sangrantes



3.5.4 Intestino

As lesões intestinais podem ser divididas em infecciosas ou tumorais. Independentemente da causa etiológica, o sinal intestinal

mais frequente é a diarreia, que ocorre em até 60% dos pacientes com AIDS – em países pobres, este número pode ser maior devido a outras causas associadas. A diarreia é dividida em:

1. Aguda: com até 3 semanas de evolução. Neste caso, as causas são muito parecidas com as de diarreia na população em geral no que diz respeito à infecção por bactérias como *Shigella* spp., *Campylobacter*, *Yersinia* e *Clostridium difficile*. Além disso, alguns vírus se assemelham aos da população geral (rotavírus, adenovírus, coronavírus). Entretanto, ao falar de *Salmonella*, deve-se lembrar que a *S. typhi* (causadora da febre tifoide) é menos comum nesses pacientes do que outros tipos de *Salmonella*. *S. paratyphi*, *S. enteritidis* e *S. typhimurium* são frequentes causadores e, inclusive, ajudam a fechar o diagnóstico de AIDS em um paciente com infecção pelo HIV e cultura positiva para essas bactérias. Ainda relacionado ao paciente HIV positivo, são comuns as diarreias agudas por neoplasias, como o sarcoma de Kaposi. Faz-se diagnóstico com coprocultura e parasitológico de fezes. O tratamento é específico para cada tipo de bactéria. Dessa forma, para salmoneloses e shigeloses, o tratamento é feito com ciprofloxacino 500 mg, a cada 12 horas, via oral, por 10 a 14 dias. Para parasitoses, o tratamento é feito empiricamente com albendazol ou direcionado a cada parasitose (*vide* capítulo sobre parasitoses). As causas de diarreia aguda e sua incidência são:

- a) Idiopática: 25 a 40%;
- b) *E. coli*: 10 a 20%;
- c) Salmonelose: 5 a 15%;
- d) *Campylobacter jejuni*: 4 a 15%;
- e) Vírus entéricos: 4 a 15%;
- f) *C. difficile*: 3 a 15%;
- g) Shigelose: 2%.

2. Crônica: acima de 3 semanas de evolução. As infecções são divididas em:

a) Acima de 200 células/mm³: medicações, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, giardíase e parasitas (estrongiloides, por exemplo);

b) Abaixo de 200 células/mm³: microsporídio, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, CMV, complexo *Mycobacterium avium* e *M. tuberculosis*. Outras causas de diarreia crônica são histoplasmose e linfoma.

Dessa forma, fungos como *Microsporidium* e *Cryptosporidium*, normalmente simbióticos no intestino de um imunocompetente, são aqui causadores de infecção. O tratamento de *Cryptosporidium* é feito com nitazoxanida 500 mg, a cada 12 horas, por 14 dias, mas a recuperação só acontece com a melhora da imunidade. Além destes, *Isospora belli* é causa frequente de diarreia crônica, com necessidade de tratamento, feito com sulfametoxazol-trimetoprima 400/80 mg, a cada 8 horas, por 21 dias. Em todos os casos, deve haver solicitação de identificação no exame de fezes do agente específico. Ainda entre as parasitoses, a amebíase pode levar à infecção crônica, com diagnóstico pelo exame de fezes e tratamento com metronidazol 500 mg, a cada 8 horas, por 10 a 14 dias.

A diarreia crônica pode, ainda, ser causada por CMV disseminado, com possibilidade de perfuração intestinal. Nesse caso, deve haver confirmação de lesão pela colonoscopia, com biópsia observando inclusão viral. O tratamento é feito com ganciclovir 5 mg/kg a cada 12 horas.

As micobactérias são causas de diarreia frequente no paciente HIV positivo com CD4 baixo. As atípicas são mais comuns, levando a infartos mesentéricos por aumento de gânglios nessas regiões, lesões na luz do intestino e diarreias crônicas, com sudorese e febre. O diagnóstico é feito pela cultura para micobactérias nas fezes (e no sangue, já que a disseminação é hematogênica). O tratamento de micobacterioses atípicas envolve uma quinolona (levofloxacino 500 mg, 1x/d), um macrolídeo (azitromicina 500 mg, 1x/d) e etambutol 400 mg, 3 comprimidos, 1x/d, por 12 a 18 meses.

O próprio HIV pode levar a quadros de enterites crônicas, principalmente em pacientes com CD4 baixo e carga viral alta. O diagnóstico é feito com colonoscopia com biópsia e o tratamento é realizado com os próprios antirretrovirais para controle da replicação viral. As causas e a incidência de diarreia crônica são:

1. Criptosporídio: 20%;
2. CMV: 20%;
3. Microsporidíase: 20%;

4. Isosporíase: 10 a 12%;
5. Complexo *M. avium*: 10% (Estados Unidos);
6. Amebíase e giardíase: 1 a 5%;
7. Idiopática e pelo próprio HIV: 20 a 30%.

As lesões estomacais e intestinais relacionadas ao HIV geralmente se dividem em infecciosas ou tumorais. As gástricas são do tipo tumoral, e as mais comuns são linfomas (geralmente indolentes, do tipo B) e sarcoma de Kaposi. As afecções intestinais podem ser do tipo infecciosas, causadas principalmente pelos agentes *Campylobacter* e *Clostridium difficile*, além dos vírus rotavírus, adenovírus e coronavírus, e também tumorais, provocando frequentemente as diarreias agudas, como a neoplasia no sarcoma de Kaposi. A incidência varia de acordo com o valor de CD4.

3.6 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As manifestações dermatológicas são extremamente importantes na AIDS e essenciais para a suspeita de doença imunodepressora. A regra é que as lesões devem ser muito sugestivas, mas é essencial a biópsia para confirmar, pois as doenças podem apresentar quadros que enganam visualmente.

3.6.1 Herpes-zóster

Não é necessária uma imunidade muito baixa para o seu aparecimento. Isso significa que uma reativação desse vírus pode ser o primeiro sinal de queda de CD4, e as lesões podem aparecer em torno de 500 de CD4. Muitas vezes esse tipo de lesão leva ao diagnóstico de uma infecção pelo HIV.

A lesão por herpes-zóster pode acometer múltiplos dermatômos e envolver inclusive os olhos, necessitando de terapia intravenosa.

Figura 3.24 - Lesão por herpes-zóster na região do dorso



Nota: a principal característica desta doença é o acometimento de dermatômos, com neuropatia que aparece antes mesmo das lesões de pele.

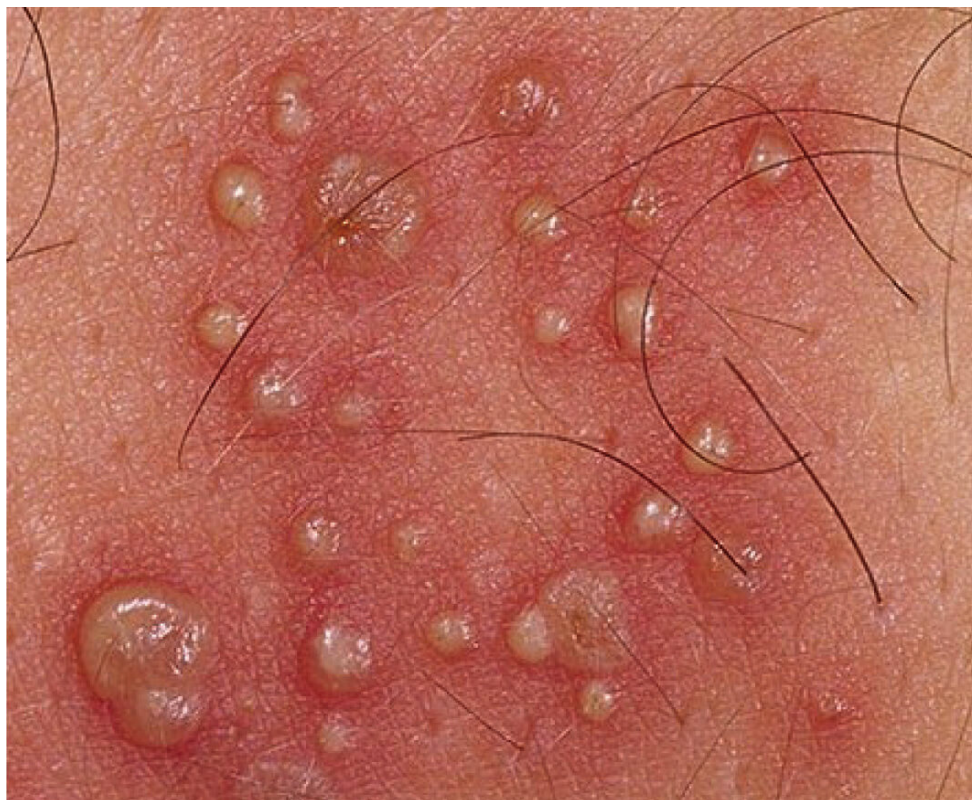
O tratamento é feito com aciclovir 800 mg/dose, 5x/d, via oral, durante 7 dias, em casos limitados a um dermatomo. Medicamentos também eficazes são valaciclovir 500 mg/dose, a cada 8 horas, via oral, ou foscarnet 500 mg/dose, a cada 8 horas, via oral. Deve-se lembrar que, em casos graves, disseminados ou com acometimentos ocular e/ou visceral, a preferência é pelo aciclovir 10 mg/kg, a cada 8 horas, intravenoso, ou foscarnet 40 mg/kg, a cada 8 horas, intravenoso, durante 7 a 10 dias. O paciente com infecção por herpes-zóster internado deve ser mantido em precaução de contato e aerossóis. A precaução de aerossóis é indicada àqueles que tenham herpes-zóster disseminado em mais de um dermatomo.

3.6.2 Herpes-simples

As lesões do paciente HIV positivo tendem a ser mais graves, com acometimento de várias regiões do organismo ao mesmo tempo, e não de lesão única, como de costume. O tratamento é feito com as mesmas drogas para o herpes-zóster, porém em menor dosagem

(aciclovir 400 mg, 5x/d; valaciclovir 500 mg, a cada 12 horas; ou fanciclovir 500 mg, a cada 12 horas). Como já dito, a regra é, se houver dúvida, biopsiar, já que outros vírus, como citomegalovírus e molusco contagioso, podem causar lesões semelhantes, além de fungos, como *Cryptococcus*.

Figura 3.25 - Lesão de pele sugestiva de herpes-simples

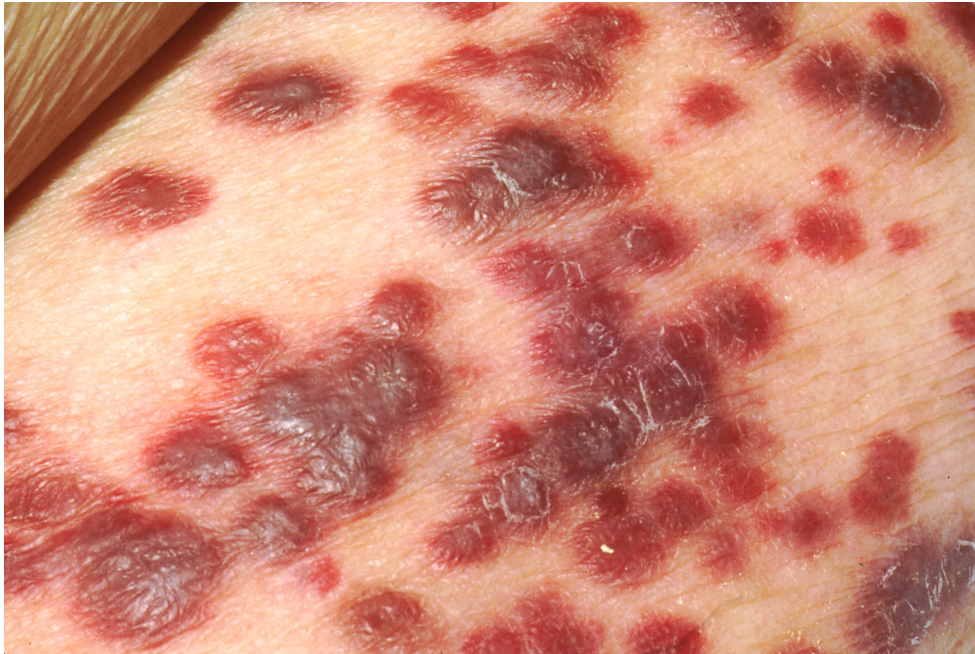


3.6.3 Sarcoma de Kaposi

Para a definição desta doença nos pacientes com AIDS, deve haver associação do HIV ao herpes-vírus tipo 8 (HHV-8). Quase não é vista atualmente devido ao tratamento com multidrogas para o HIV (HAART). As lesões cutâneas podem surgir em qualquer localização e acometer mucosas, inclusive. As lesões são vermelho-violáceas com halo equimótico. Se houver lesões de vísceras, geralmente serão dos tratos digestivo e respiratório. Por esse motivo, é obrigatória a realização de broncoscopia, endoscopia e colonoscopia em pacientes com lesão de pele. Para até 3 lesões e apenas na pele, o tratamento

antirretroviral é suficiente. Entretanto, em caso de lesões múltiplas de pele ou de vísceras, o tratamento quimioterápico é necessário, além da terapia antirretroviral.

Figura 3.26 - Sarcoma de Kaposi



Fonte: Instituto Nacional do Câncer, 1985.

3.6.4 Angiomatose bacilar

A angiomatose bacilar é causada pela *Bartonella quintana* e *B. henselae*, além de fazer diagnóstico diferencial com sarcoma de Kaposi. As lesões podem ser violáceas ou cursar com pápulas vermelhas, vasculares e friáveis, muitas vezes dolorosas, associadas a bacteriemia e envolvimento visceral.

O diagnóstico de certeza é feito com biópsia das lesões, coloração com hematoxilina-eosina ou específica (Warthin-Starry). A angiomatose é tratada com eritromicina 250 a 500 mg, a cada 6 horas, via oral, ou doxiciclina 100 mg, a cada 12 horas, via oral, por um mínimo de 4 a 6 semanas (eventualmente, 3 a 4 meses). Em casos graves, pode-se associar rifampicina.

Figura 3.27 - Angiomatose bacilar



Existem ainda outras doenças dermatológicas associadas ao HIV, como: molusco contagioso, foliculite pelo HIV, criptococose e tuberculose de pele. Novamente, é importante lembrar: o diagnóstico diferencial deve ser realizado por biópsia devido à complexidade de lesões que podem aparecer.

3.7 LESÕES OCULARES ASSOCIADAS AO HIV

3.7.1 Citomegalovírus ocular

É a primeira causa de lesão ocular no HIV, sendo o motivo mais frequente de cegueira no paciente com AIDS. Neste caso, ocorre retinite como acometimento mais frequente. Cerca de metade daqueles com infecção pelo HIV apresenta hemorragias retinianas e infiltrados algodinosos, na maioria assintomáticos.

A retinite por CMV ocorre em pacientes com $CD4 < 50$ e, normalmente, começa com borramento ou diminuição da acuidade visual. As manifestações são bilaterais, mas assimétricas, afetando mais um olho do que o outro. O fundo de olho pode mostrar exsudatos retinianos, branco-amarelados, comumente associados a hemorragias em áreas adjacentes a grandes vasos. O diagnóstico é feito pelo fundo de olho e deve ser confirmado por um oftalmologista experiente. Pode ser realizado, ainda, PCR para o vírus no sangue (DNA-CMV).

O tratamento da retinite por CMV deve ser feito o quanto antes, já que o retardo leva, necessariamente, a lesões definitivas e cegueira total. Como o $CD4$ é normalmente baixo, após o tratamento deve ser instituída a profilaxia secundária, já que a reativação é frequente.

O tratamento para lesões oculares associadas ao HIV é feito com ganciclovir:

- a) Indução com 5 mg/kg, a cada 12 horas, intravenoso, por 14 dias; a manutenção é feita com 5 a 6 mg/kg/dose, 1x/d, 5x/sem;

- b) Pode causar citopenias, febre (48%), intolerância do trato gastrointestinal (náuseas e vômitos, dor abdominal: 19 a 48%), *rash* (10%) e outras reações adversas mais raras (confusão, convulsões e transtornos psiquiátricos);
- c) Até 30% dos pacientes não toleram a medicação, sobretudo por causa de neutropenia grave (piorada pelo uso de zidovudina).

Figura 3.28 - Retinite por citomegalovírus



O tipo de lesão apresentado na Figura 3.28 deve ser reconhecido por um oftalmologista, e o diagnóstico diferencial é feito com toxoplasmose e sífilis – o uso de PCR para citomegalovírus no sangue é uma ferramenta importante para tentar melhorar o diagnóstico.

Quadro 3.12 - Diagnósticos diferenciais de retinite por citomegalovírus

| Doenças oculares | Características |
|---|---|
| Retinite sífilítica | Apresenta lesões no SNC concomitantemente É tratada com penicilina cristalina 4.000.000 UI, a cada 4 horas |
| Micobacterioses oculares | Causam principalmente infiltrados em coróide, mas não costumam cursar com cegueira O tratamento é semelhante ao da tuberculose extrapulmonar habitual |
| Meningite criptocócica com compressão do nervo óptico | Lesão grave, com cegueira em 100% dos casos |
| Uveíte anterior | Ocorre por varicela-zóster, toxoplasmose ou sífilis |
| Toxoplasmose ocular | É a segunda maior causa de lesões oculares no HIV Causa mais frequentemente coriorretinite É comum a associação a neurotoxoplasmose É obrigatório a pacientes com neurotoxoplasmose fazer exame de fundo de olho para investigar lesões oculares |

3.8 OUTROS ÓRGÃOS ACOMETIDOS

Diversos órgãos podem ser acometidos por doenças oportunistas no HIV. No Quadro 3.13 destacamos as principais doenças relacionadas a cada sistema.

Quadro 3.13 - Principais doenças relacionadas a cada sistema faltante

| Órgãos acometidos | Características |
|--------------------------|---|
| Rins | <p>Nefropatia associada ao HIV é critério de definição de início de tratamento</p> <p>Glomeruloesclerose segmentar e focal – o subtipo colapsante é o mais comum</p> <p>Diagnóstico: dosagem de proteinúria de 24 horas, ultrassonografia mostrando rins de tamanhos normais ou aumentados, mesmo em fase avançada, e exclusão de outras causas, como pielonefrite e uropatia obstrutiva</p> <p>Confirmação por biópsia renal</p> <p>Tratamento: terapia antirretroviral o quanto antes; inibidores da enzima conversora de angiotensina e corticoides podem ser usados</p> |
| Alterações hematológicas | <p>Infiltração medular do próprio HIV, podendo levar a pancitopenias</p> <p>O perfil da anemia (normocítica, hipocrômica, crônica) ajuda consideravelmente no diagnóstico</p> <p>Se houver queda de plaquetas, lembrar que uma causa frequente de trombocitopenia é a púrpura trombocitopênica idiopática, desencadeada muitas vezes pelo HIV, com indicação de terapia antirretroviral</p> |
| Cardíacas | <p>Cardites são alterações frequentes pelo próprio HIV</p> <p>Miocardite pelo HIV leva a insuficiências cardíacas graves; pode, inclusive, ser causa de óbito</p> <p>O diagnóstico é feito com ecocardiograma e carga viral alta de HIV</p> <p>O tratamento é feito com terapia antirretroviral</p> |

As causas mais frequentes de anemia no HIV são:

1. Anemia de doença crônica: infecção pelo HIV, infecções oportunistas, neoplasias;

2. Anemia ferropriva: sangramento no trato gastrintestinal (linfoma, carcinoma, sarcoma de Kaposi, enterite por CMV, lesões esofágicas, outras);
3. Anemia por infiltração de medula óssea: micobactérias não tuberculosas, tuberculose, CMV, histoplasmose, criptococose, linfoma;
4. Anemia medicamentosa: hemólise (dapsona, primaquina), megaloblástica (zidovudina), mielossupressão (ganciclovir, foscarnete, sulfonamidas, trimetoprima, aciclovir, pirimetamina, pentamidina, interferona);
5. Anemia por deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico;
6. Aplasia pura de células vermelhas: parvovírus B19;
7. Anemia por hemólise mediada por anticorpos.

Que doenças **oportunistas** na **AIDS** são mais cobradas em **provas**?

As doenças oportunistas mais frequentes e obrigatórias para serem lembradas são a pneumocistose e a neurotoxoplasmose. Não se esqueça de entender suas principais características e conhecer seu diagnóstico, tratamento e possíveis complicações.

TRATAMENTO DO HIV/AIDS

Durval A. G. Costa

4

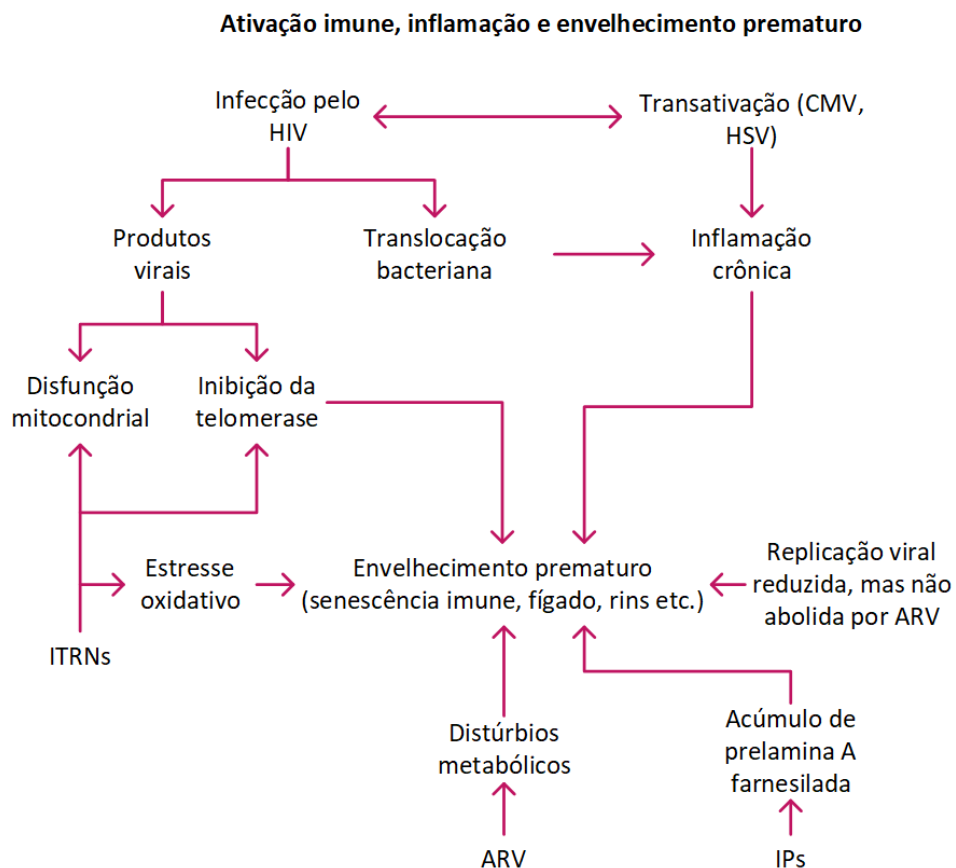
Você conhece o **principal** esquema de **tratamento** de **AIDS** inicial no **Brasil**?

4.1 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

A cada ano descobrem-se mais alterações no corpo humano causadas pelo vírus *per se*, o que remete ao fato de que ele não diminui apenas linfócitos T CD4. Portanto, o problema não seria apenas a queda de imunidade celular. Os grandes estudos de seguimento de 20 anos de pacientes com HIV mostraram que aqueles que iniciaram tratamento, mesmo que com CD4 alto, sobreviveram por mais tempo e tiveram menos morbidade do que aqueles com ausência de tratamento por “CD4 bom”. O HIV causou mais tumores – de vários tipos – em pacientes sem tratamento, mesmo entre aqueles com CD4 alto (500 ou mais), além de envelhecimento celular precoce de várias células, principalmente do sistema nervoso, bem como aumentou as citocinas de inflamação no corpo cronicamente, levando a danos em órgãos-alvo, como rins, coração, cérebro e pulmão pela sua simples existência. Em 2015, o estudo START avaliou pacientes com CD4 > 500, dividindo-os em grupos com e sem tratamento. Após a avaliação de 4.500 pacientes com CD4 > 500, concluiu-se que todo indivíduo com infecção pelo HIV deve receber tratamento, pois houve redução na mortalidade de 50% em relação aos que não foram tratados.

Por outro lado, tem-se os medicamentos usados para tratamento, os antirretrovirais, repletos de efeitos colaterais; entre as adversidades mais comuns estão dislipidemias, lipodistrofia e alterações glicídicas. Soma-se isso ao fato da necessidade de adesão ao tratamento, que, se não realizada corretamente, leva à resistência do vírus aos medicamentos. Atualmente, mesmo quando se diz que o HIV é uma doença crônica, como o diabetes e a hipertensão arterial, deve ser lembrado que a interrupção de um tratamento destas últimas leva apenas ao seu descontrole. Em contrapartida, a interrupção de antirretrovirais no tratamento do HIV leva a alto risco de resistência e de disseminação da doença, já que as cargas virais estarão mais altas sem o tratamento.

Figura 4.1 - Mecanismos que levam ao envelhecimento celular prematuro



Legenda: antirretroviral (ARV); citomegalovírus (CMV); Inibidor de Protease (IP); inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs); vírus herpes-simples (HSV).

Fonte: adaptado de HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era, 2008.

Observe, na Figura anterior, que a ausência de tratamento deixa o vírus livre para o envelhecimento prematuro, o que predispõe ao aparecimento de tumores, por exemplo, em longo prazo, principalmente se associados a outros vírus, como o citomegalovírus ou o vírus da família herpes. Em contrapartida, o tratamento com alguns antirretrovirais também levava a mecanismos de imunossenescência, mas esse efeito está sendo diminuído com a terapia antirretroviral mais moderna.

A finalidade de tratar um paciente com HIV é diminuir a piora da imunodeficiência e o risco de morbidades associadas ao vírus *per se*. Note que o tratamento não aumenta a imunidade diretamente, apenas remove o vírus da corrente sanguínea, o que deixa o corpo livre para melhorar a imunidade. Entretanto, em pacientes que iniciam o tratamento com a contagem de CD4 muito baixa, essa recuperação será mais lenta do que o habitual, às vezes podendo demorar anos.

Seguindo uma tendência mundial, o Brasil assumiu o tratamento de pacientes infectados pelo HIV sugerindo que todos aqueles vivendo com HIV/AIDS o façam, independentemente do valor de CD4. Isso vale, principalmente, para os novos diagnósticos, além dos pacientes que já viviam com HIV, mas ainda não tratavam. Para todos deve ser oferecido tratamento, o que significa que aqueles com infecção aguda pelo HIV também se enquadram nesse contexto. O tratamento antecipado tem o objetivo de diminuir a resposta inflamatória, reduzir o risco de doenças vasculares, aumentar as chances de um controle viral precoce e diminuir a transmissão, uma vez que é a fase de maior carga viral.

4.1.1 Indicação atual de início da terapia

O estudo Start (2015) eliminou dúvidas sobre os riscos de protelar tratamento, mesmo em assintomáticos com CD4 alto, além de ter demonstrado maior mortalidade com doenças não oportunistas em

pacientes que protelavam o tratamento por terem, por exemplo, CD4 acima de 500. Esses pacientes tiveram mais inflamações crônicas, mais neoplasias – não necessariamente conhecidas como relacionadas ao HIV –, mais infarto agudo do miocárdio e mais acidente vascular cerebral. O tratamento antirretroviral (TARV) é indicado, portanto, para qualquer pessoa que tenha infecção pelo HIV, independentemente de ter ou não sintomas.

Um motivo extra para o tratamento de todos (além dos citados) é a diminuição da transmissão do HIV. Na teoria, se houvesse tratamento de todas as pessoas que têm a infecção do HIV, a chance de transmissão seria próxima de zero. Entretanto, é fundamental que o paciente esteja preparado para tomar a medicação, o que significa que não se recebe o exame de HIV e se inicia a terapia imediatamente. O médico deve avaliar se o paciente terá condição de aderir a ela e, principalmente, se ele quer tomar a medicação. Não adianta a prescrição de um tratamento a um indivíduo que não deseja utilizá-lo. As consequências podem ser a resistência a medicamentos ou à classe inteira deles. São fatores que facilitam a adesão ao tratamento:

1. Esquemas terapêuticos simplificados, como doses fixas combinadas que permitem o uso de diferentes medicamentos em um mesmo comprimido;
2. Apoio social;
3. Conhecimento e compreensão sobre a enfermidade e o tratamento;
4. Acolhimento e escuta ativa do paciente pela equipe multidisciplinar;
5. Vínculo com os profissionais de saúde, equipe e serviço de saúde;
6. Capacitação adequada da equipe multidisciplinar;
7. Acesso facilitado aos antirretrovirais por meio do funcionamento e da localização adequada da unidade dispensadora de medicamentos;
8. Parceria com Organizações da Sociedade Civil (OSCs).

Conhecer e discutir com o paciente as opções de tratamento de acordo com as rotinas e os hábitos é importante antes da prescrição de TARV. Por exemplo, se o paciente trabalha à noite, não pode tomar medicamento que lhe dê sono nesse período (efavirenz). Da mesma maneira, é importante perguntar sobre drogas recreacionais como cocaína ou maconha. Efavirenz tende a acentuar os sintomas

negativos da maconha, como a sonolência e a obnubilação. Já os inibidores de protease, em especial o atazanavir, apresentam intensa interação com o ecstasy, podendo causar hepatite aguda e arritmias.

Além disso, o tratamento de doenças que podem atrapalhar o acompanhamento do HIV é um fator importante. Dessa maneira, em um caso de doença psiquiátrica, por exemplo, é muito importante tratá-la antes, na medida do possível (por exemplo, depressão). Em outras situações, deve ser tratada a doença oportunista primeiramente, como no caso da tuberculose ou da criptococose por ao menos 2 semanas antes do TARV, evitando a síndrome da resposta inflamatória. Por fim, a avaliação nutricional e o estímulo a exercícios físicos exercem papel fundamental na prevenção da lipodistrofia e no preparo do paciente antes do tratamento.

A genotipagem pré-tratamento é indicada a pacientes com infecção transmitida por parceiro conhecido e cujo risco de resistência também se conhece, além de gestantes, crianças, pacientes que tenham adquirido HIV após uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) e pacientes coinfectados com tuberculose.

Em algumas situações, o paciente deve saber que o risco de morrer ou de ter complicações com a doença é maior. Essas situações são:

1. Paciente com manifestações clínicas de AIDS, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+ e da carga viral plasmática;
2. Assintomático, com contagem de linfócitos T CD4+ < 500 células/mm³, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral;
3. Gestante, independentemente do valor da contagem de linfócitos T-CD4+, com direta preocupação de evitar a transmissão materno-fetal;
4. Coinfecção com hepatite B com indicação de tratamento desta. Isso acontece porque os análogos nucleosídicos que tratam essa hepatite têm ação sobre o HIV e poderiam induzir resistência no vírus se usados sem outros antirretrovirais;
5. Doença cardiovascular com risco acima de 20%, segundo o escore de Framingham: os pacientes com cardiopatias graves evoluem com mais complicações cardíacas com o HIV, por isso este risco deve ser diminuído;

6. Neoplasias quando houver a necessidade de terapia imunossupressora: isso vale também para as não definidoras de AIDS. Considerando que o paciente precisa fazer quimioterapia, quanto melhor o CD4, menor a chance de complicações de quimioterapia;
7. Paciente HIV positivo com parceiro(a) negativo: nesse caso, é sugerido tratar para diminuir o risco de transmissão do HIV entre ambos.

Como o tratamento é por toda a vida, a escolha do antirretroviral e do momento para iniciá-lo passa, obrigatoriamente, pelo conhecimento e pelo consentimento do paciente. Alguns fatores facilitam a má adesão: efeitos colaterais, esquemas com posologias incompatíveis com as atividades diárias, número elevado de comprimidos, necessidade de restrição alimentar, falta de compreensão da prescrição e falta de informação sobre as consequências da má adesão. Se o paciente está assintomático, ele poderia aguardar o resultado da contagem de linfócitos T -CD4. Entretanto, em locais onde não haja possibilidade de realizar rapidamente essa contagem, ela não é obrigatória.

4.1.2 Drogas recomendadas

Todas as classes de medicamentos contra o vírus recebem o nome de acordo com o local do ciclo do HIV. Os antirretrovirais são divididos em classes, portanto, de acordo com a função que exercem no bloqueio do ciclo.

4.1.2.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) ligam-se aos nucleosídeos com as bases específicas no momento da transdução do RNA para o DNA, impedindo sua transformação. O primeiro antirretroviral usado para tratamento do HIV, o AZT (zidovudina), pertence a essa classe.

4.1.2.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) fazem o mesmo que a classe anterior, entretanto usam moléculas que não têm o aminoácido diretamente (citosina, guanina, adenosina, uracila), mas sim análogos. A barreira genética para mutações é pequena, com risco de falha virológica mesmo com adesões não muito baixas.

4.1.2.3 Inibidores de protease

Os Inibidores de Protease (IPs) agem após a integração do vírus com o DNA da célula infectada no momento em que o primeiro está usando o segundo para produzir proteínas. Bloqueiam a enzima que faz tal serviço, a protease. Um dos primeiros antirretrovirais dessa classe, o ritonavir, é utilizado atualmente apenas como efeito sinérgico da associação com outro IP, o chamado efeito *booster*.

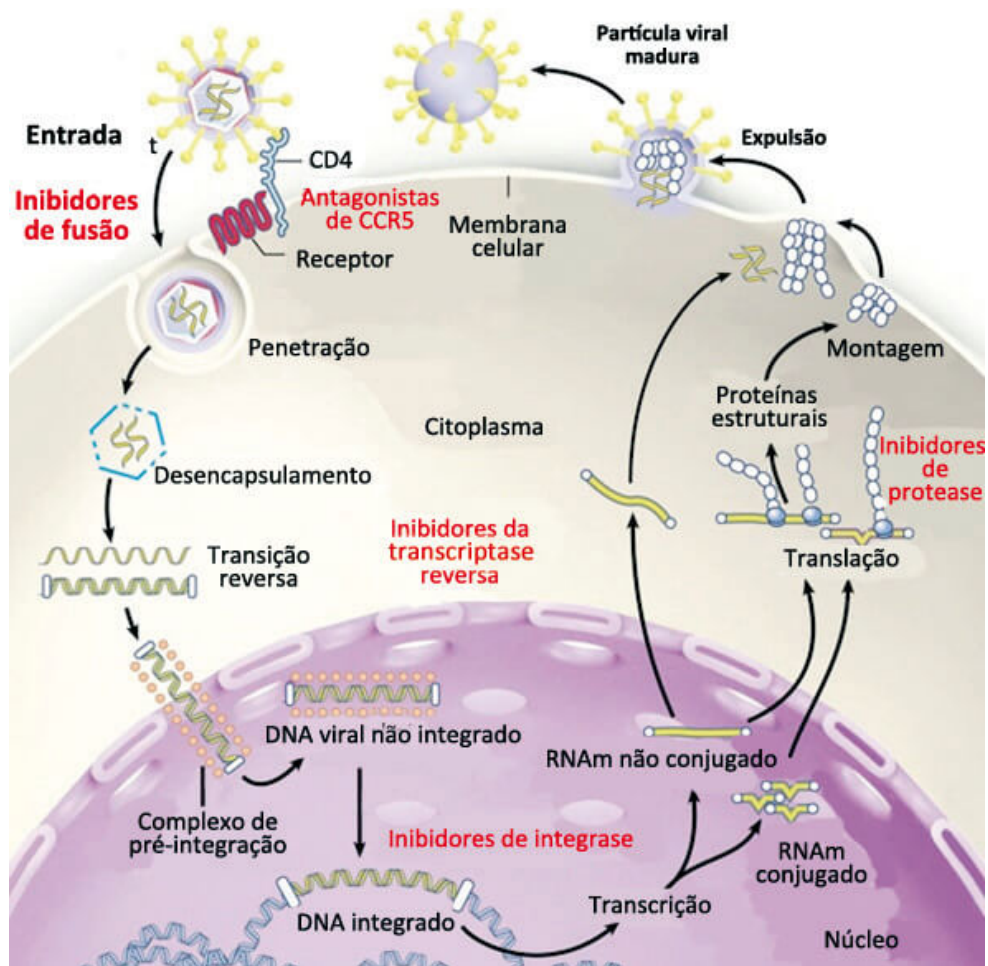
4.1.2.4 Inibidores de entrada

Este grupo de antirretrovirais é utilizado para tentar impedir que o vírus entre na célula. Existem 2 subclasses: os inibidores de fusão, representados pela enfuvirtida, e os inibidores de receptores de entrada, representados atualmente pelo maraviroque (inibidor de CCR5). Como há 2 tipos de receptores de entrada (CCR5 e CXCR4), esse medicamento só tem efeito para aqueles que expressem apenas CCR5; antes de prescrevê-lo, deve ser feito o teste de tropismo de receptor.

4.1.2.5 Inibidores de integrase

São medicamentos que agem na enzima integrase, que faz a integração do DNA viral com o DNA da célula parasitada, dentro do núcleo celular. Atualmente, um dos medicamentos que fazem parte do primeiro esquema de tratamento, o dolutegravir, pertence a essa classe. Tem mais potência e menos efeitos colaterais que os ITRNNs.

Figura 4.2 - Locais onde os antirretrovirais agem durante o ciclo do HIV



Legenda: em vermelho estão as classes de antirretrovirais existentes atualmente no local apropriado do ciclo.

Fonte: adaptado de Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection, 2007.

Quadro 4.1 - Antirretrovirais separados por classes

Antirretrovirais existentes no tratamento do HIV

| | |
|---|---|
| Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos | Zidovudina Lamivudina Didanosina Estavudina (descontinuada no Brasil) Abacavir Tenofovir (é um análogo nucleotídeo, mas pertence a esta classe) |
| Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos | Efavirenz Nevirapina Etravirina (com barreira genética melhor) |
| Inibidores de protease | Atazanavir Darunavir Fosamprenavir (descontinuado no Brasil desde dezembro de 2016) Indinavir (descontinuado no Brasil) Lopinavir (descontinuado no Brasil desde julho de 2017) Ritonavir (utilizado como <i>booster</i>) Saquinavir (descontinuado no Brasil) Tipranavir |
| Inibidores de entrada | Enfuvirtida (pouco usado atualmente por ser subcutâneo) – inibidor de fusão Maraviroque |
| Inibidores de integrase | Raltegravir Dolutegravir |

Apresentados os antirretrovirais e entendidos seus locais de ação, discutiremos as recomendações de uso. A definição de HAART (TARV altamente ativo) exige que se combinem drogas que ajam em locais diferentes ou no mesmo local com mais de um medicamento para

efeito sinérgico. Por esse motivo, deve haver, no mínimo, 3 drogas em qualquer esquema antirretroviral. Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda 2 ITRNs associados a 1 inibidor de integrase.

O TARV preconizado pelo Ministério da Saúde direciona o início de tratamento para a maior quantidade de pessoas, com menor efeito colateral e maior possibilidade de adesão possíveis. Com base nesses fatos, é protocolado o uso de um único esquema como favorito, que atualmente é o tenofovir/lamivudina (1 cp) associado a dolutegravir (1 cp 1x/d). Esse esquema foi trocado em 2017 por ter menos efeitos colaterais e maior potência que o anterior (com efavirenz).

O esquema antes utilizado como primeira escolha (tenofovir + lamivudina + efavirenz – TDF+3TC+EFV) passa a ser o alternativo quando o dolutegravir for contraindicado (interações medicamentosas ou gestação).

Em gestantes, há algum tempo é discutido que o efavirenz não é mais teratogênico, sendo comprovada sua segurança. Já para o dolutegravir, ainda não há estudos em gestantes, nem em pacientes com tuberculose pela interação com rifampicina. O único inibidor de integrase seguro tanto em gestantes quanto em uso concomitante com rifampicina é o raltegravir. Por isso, quando não se pode utilizar efavirenz, o raltegravir deve ser escolhido até o fim do tratamento da tuberculose ou fim da gestação. A terapia para início de tratamento para coinfeção HIV/tuberculose é com tenofovir + lamivudina + efavirenz. Em caso de intolerância ao efavirenz, CD4 abaixo de 100, internação hospitalar, tuberculose disseminada, outra doença oportunista associada ou resistência prévia vista em genotipagem, pode-se usar o esquema com tenofovir + lamivudina + raltegravir.

Outra mudança importante é que, quando houver impossibilidade do uso de tenofovir – por exemplo, por insuficiência renal –, a droga de escolha será o abacavir para substituição, sendo a zidovudina deixada como última opção nestes casos. O abacavir pode causar

hipersensibilidade tardia, o que obriga a realizar teste para detecção do risco (HLA B57). Além disso, com o abacavir, o esquema terapêutico tem menor barreira genética e deve ser evitado o uso em caso de carga viral muito alta (> 100.000 cópias).

Quadro 4.2 - Mudanças no esquema de tratamento antirretroviral

| Situação | Terapia antirretroviral | Dose diária | Observação |
|---|-------------------------|--|---|
| Adultos no início de tratamento | TDF/3TC/DTG | (300 mg/ 300 mg) "2x1"+ 50 mg, 1x/d | -- |
| Coinfecção HIV/tuberculose sem critérios de gravidade | TDF/3TC/EFV DFC | (300 mg/ 300 mg/ 600 mg) – DFC 1x/d | Concluído o tratamento completo de tuberculose, poderá ser feita a mudança do EFV para DTG |
| Coinfecção HIV/tuberculose com 1 ou mais dos critérios de gravidade | TDF/3TC/RAL | (300 mg/ 300 mg) "2x1" 1x/d + 400 mg a cada 12 horas | Concluído o tratamento completo de tuberculose, deverá ser feita a mudança do RAL para DTG em até 3 meses |

Legenda: lamivudina (3TC); Dose Fixa Combinada (DFC); dolutegravir (DTG); efavirenz (EFV); raltegravir (RAL); tenofovir (TDF).

Fonte: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais*, 2017.

Quadro 4.3 - Conduta nos casos de intolerância e/ou contraindicação à terapia antirretroviral

| | |
|---|--|
| Intolerância ou contra-indicação ao DTG | Substituir o DTG por EFV |
| Contra-indicação ao TDF | Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao ABC, substituir TDF por AZT |
| Intolerância ao EFV nas situações de coinfeção HIV/tuberculose | Substituir o EFV por RAL |

Legenda: abacavir (ABC); zidovudina (AZT); dolutegravir (DTG); efavirenz (EFV); raltegravir (RAL); tenofovir (TDF).

Fonte: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais*, 2017.

O TDF é contra-indicado como terapia inicial a pacientes com disfunção renal preexistente, taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min ou insuficiência renal. Já o ABC deve ser usado com precaução em pessoas com risco cardiovascular alto (Framingham > 20%). A associação ABC+3TC+EFV deve ser usada com cuidado quando a carga viral for > 100.000 cópias/mL.

O principal motivo da troca do esquema inicial no Brasil foi para diminuir os efeitos colaterais, aumentar a potência do tratamento e seguir as recomendações internacionais, que há muito tempo já usam inibidores de integrase como primeira escolha no tratamento antirretroviral.

4.1.3 E se houver necessidade de troca da terapia antirretroviral por falha?

É sempre desejável que, logo na primeira falha ao TARV, seja feita uma genotipagem para avaliar os riscos e determinar o melhor medicamento. Pode ocorrer, entretanto, intolerância aos medicamentos do primeiro esquema e esquema alternativo e necessitar de troca.

Tanto para o esquema de resgate após primeira falha quanto para o esquema de intolerância, os IPs entram como opção. O IP recomendado como primeira escolha atualmente é o atazanavir em associação ao potencializador, o ritonavir. Em pacientes com intolerância ou pacientes com impossibilidade de uso de IP, o darunavir é a escolha inicial, também potencializado com ritonavir.

4.1.4 Como saber se o medicamento está funcionando?

A primeira carga viral deve ser feita entre 6 e 8 semanas após o início do TARV inicial. Espera-se uma queda de pelo menos 2 logaritmos no exame. Com o passar dos meses, tem-se expectativa de que a quantidade de vírus seja tão baixa que não haverá detecção no sangue. O almejado é que todos os pacientes que iniciem tratamento de HIV adequadamente tenham supressão viral completa com carga viral indetectável em até 6 meses.

Quadro 4.4 - Fatores que podem causar atraso na queda da carga viral

| | |
|------------------------------------|--|
| Carga viral pré-tratamento | Quanto maior, mais tempo demorará |
| Valor inicial de CD4 | Pacientes muito imunodeprimidos respondem mais lentamente |
| Potência do esquema | Espera-se que alguns esquemas sejam mais rápidos em diminuir a carga viral |
| Adesão | É a principal causa de demora da supressão e de falha terapêutica |
| Tolerância aos medicamentos | Deve haver adaptação à rotina de vida do paciente |

O almejado é que todos os pacientes que iniciem tratamento de HIV adequadamente tenham supressão viral completa com carga viral indetectável em até 6 meses.

4.1.5 Especificidades e principais efeitos colaterais dos antirretrovirais

As drogas utilizadas para tratamento do HIV não estão isentas de efeitos adversos, e esse é o principal motivo pelo qual nem sempre é feito o TARV em todos os pacientes com HIV.

Quadro 4.5 - Efeitos adversos dos antirretrovirais

| Medicamentos | Efeitos colaterais |
|--------------|--|
| Zidovudina | Anemia*, granulocitopenia*, náusea, vômitos, cefaleia, acidose láctica, insônia, anorexia, mialgia, hiperpigmentação |
| Estavudina | Neuropatia periférica, acidose láctica grave*, pancreatite |
| Lamivudina | Cefaleia, neuropatia*, fadiga, vômitos, diarreia, acidose láctica |
| Didanosina | Neuropatia periférica, pancreatite*, diarreia, cefaleia, vômitos, aumento de enzimas hepáticas e acidose láctica |

| | |
|---------------------|---|
| Tenofovir | Desmineralização óssea, acidose tubular renal tipo II – síndrome de Fanconi- <i>like</i> |
| Abacavir | <i>Rash</i> cutâneo*, reação de hipersensibilidade*, cefaleia, vômitos |
| Indinavir | Nefrolitíase*, diarreia, hiperglicemia, vômitos |
| Atazanavir | Aumento de bilirrubina indireta* |
| Saquinavir | Diarreia*, dor abdominal, vômitos, hiperglicemia, cefaleia |
| Ritonavir | Parestesia perioral, aumento de enzimas hepáticas, diarreia*, vômitos*, hiperglicemia, aumento de triglicérides |
| Fosamprenavir | Vômitos, diarreia, <i>rash</i> cutâneo, hiperglicemia*, aumento de triglicérides* |
| Lopinavir-ritonavir | Hiperglicemia*, aumento de triglicérides* e de enzimas hepáticas |
| Efavirenz | Insônia*, pesadelos*, tontura, tinido e <i>rash</i> cutâneo |
| Nevirapina | <i>Rash</i> cutâneo*, toxicidade hepática* |

* Sintomas mais importantes e mais cobrados em provas de concursos médicos.

4.1.5.1 Toxicidade mitocondrial

Como os inibidores análogos competem com os nucleosídeos virais, também o farão com algumas células humanas, levando a quadros de acidose importante e mialgia associada no padrão de toxicidade

mitocondrial. Isso é visto principalmente na estavudina, sendo esse um dos motivos pelos quais foi retirada do mercado.

4.1.5.2 Neuropatia periférica

Até 30% dos pacientes em uso de ITRNs a apresentam. Cuidado importante deve ser tomado quando associado a outros medicamentos que potencializam a neuropatia, como a isoniazida, que faz tratamento e profilaxia para tuberculose.

4.1.5.3 Hepatotoxicidade

É importante conhecer as drogas que possam causar alteração hepática, porque o paciente com AIDS muitas vezes precisa de tratamentos associados, que também podem causar inflamação de hepatócitos, como o de tuberculose. Pode haver aumento das enzimas hepáticas e acidose metabólica. Em geral, os causadores de alteração hepática são os ITRNs.

4.1.5.4 Acidose láctica

A estavudina é a principal droga que leva ao quadro, principalmente por toxicidade mitocondrial (competição pelas mesmas bases, tanto no ciclo do vírus quanto nas células humanas), e foi descontinuada, então, não é mais opção. A didanosina, em menor escala, também causa o quadro. O tenofovir não apresenta toxicidade mitocondrial, mas pela ação direta no rim pode causar uma acidose tubular renal tipo II (síndrome de Fanconi-like), levando a acidoses metabólicas de difícil controle, com necessidade de suspensão da medicação para controle.

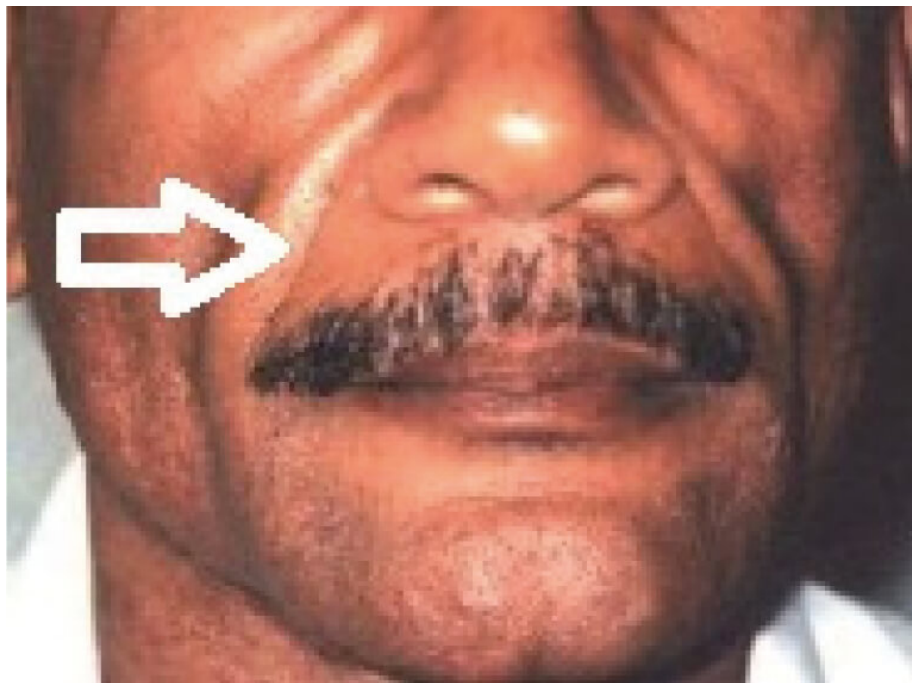
4.1.5.5 Lipodistrofia

A lipodistrofia é uma das mais recentes e difíceis situações causadas pelo HIV. Sabe-se atualmente que o vírus per se leva a alterações de deposição de gordura. Entretanto, a lipodistrofia é típica de alguns medicamentos. Entre os ITRNs, o mais conhecido é a estavudina.

Entre os IPs, os que causam lipodistrofia são especialmente lopinavir, fosamprenavir e saquinavir. Ao tomar esses medicamentos, o paciente não apresenta morbidade pelo vírus, mas percebe alterações na aparência, levando a consequências como depressão e gerando dificuldade de adesão ao tratamento. Existem 2 tipos de lipodistrofia:

1. Lipoatrofia: perda de gordura na região das nádegas, nos braços e nas pernas, além da região da face (de esqueleto);

Figura 4.3 - Lipoatrofia da face



Nota: além da retirada do antirretroviral causador, pode ser feito preenchimento com metacrilato para correção do defeito de face.

Legenda: a seta mostra a marca de expressão ressaltada pela lipodistrofia.

2. Lipodeposição: acúmulo de gordura na região do abdome, das mamas e nas costas (giba).

Figura 4.4 - Lipodeposição de gordura na região do dorso de um paciente com HIV



Nota: a troca dos medicamentos que causam essa alteração e fazer lipoaspiração são os tratamentos. Imagens como esta são muito comuns e presentes em pacientes que utilizam antirretrovirais há muitos anos.

4.1.5.6 Hipersensibilidade a antirretrovirais

Pode ocorrer com quaisquer dos antirretrovirais, assim como com qualquer droga. Entretanto, algumas delas apresentam muito mais esse tipo de reação, chegando a 30% dos pacientes com algum sinal. Na maioria das vezes, as reações são leves, mas em alguns casos podem levar a quadros graves, com síndrome de Stevens-Johnson e óbito por infecções secundárias. O abacavir é, com certeza, a droga que mais causa esse tipo de alteração. Entretanto, a nevirapina pode levar a quadros de *rash*, principalmente se iniciada em pacientes com CD4 alto (acima de 250 para mulheres e 350 para homens). Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, nefrite intersticial aguda e pneumonite intersticial aguda podem ser todos efeitos secundários da hipersensibilidade.

Figura 4.5 - *Rash* por abacavir



O tipo de lesão apresentada na Figura já demonstra gravidade, com risco de evolução para complicações infecciosas secundárias e formação de bolhas. Nesses quadros, mesmo após a suspensão do medicamento, pode haver demora de semanas para alívio dos sintomas.

4.1.5.7 Alterações glicídicas

As alterações de glicemia são vistas com vários antirretrovirais, mas mais especificamente com alguns IPs (lopinavir, principalmente). As alterações referem-se à resistência periférica a insulina, levando inicialmente a intolerância à glicose e, posteriormente, diabetes tipo 2.

4.1.5.8 Alterações lipídicas

Os IPs, os principais causadores de dislipidemias, envolvem o aumento de LDL e triglicérides. Esses dados são importantes, pois se associam ao aumento de risco cardiovascular na maioria dos pacientes com esse perfil aumentado em longo prazo. Por esse motivo, o paciente não morre mais de AIDS, mas de doenças cardiovasculares, especialmente as relacionadas à deposição de aterosclerose nas artérias. Os medicamentos de escolha para o tratamento das dislipidemias são as estatinas. Entretanto, pelo risco de hiperestímulo de citocromo p450 pelos IPs em conjunto com as estatinas, podem ser utilizadas com segurança apenas a pravastatina e a atorvastatina, e esta última em doses baixas.

4.1.5.9 Insuficiência renal

Este tema foi introduzido devido ao atual uso amplo do tenofovir como um dos medicamentos do primeiro esquema. O tenofovir causa alteração tubular direta. É descrita como perda excessiva de fosfato na urina, perda proteica associada e acidose tubular renal tipo II. Como a síndrome de Fanconi é esse tipo de acidose, mas por causa não medicamentosa, pode-se dizer que é causada acidose tubular renal tipo II como Fanconi-*like*.

É importante que o paciente que faz uso de tenofovir faça regularmente avaliações mais detalhadas da função renal, com urina de 24 horas, por exemplo. Queda na depuração de creatinina maior que 10% em 6 meses ou depuração abaixo de 60 indicam suspensão do medicamento para evitar dano permanente ao rim.

4.2 SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE

A Síndrome de Reconstituição Imune (SRI) é uma condição explicada pela melhora da imunidade celular com o TARV. Funciona assim: quando um paciente apresenta imunidade celular muito baixa (normalmente abaixo de 100 células), não há capacidade do organismo de se defender de maneira adequada de algumas doenças, como tuberculose. Além de o paciente apresentar a doença, a resposta humoral será a única ativada em amplo espectro, levando a quadros diferentes da apresentação de uma tuberculose comum (quadro miliar, por exemplo).

Quando o paciente com AIDS inicia o TARV, o controle da replicação viral faz com que a imunidade celular volte a aparecer rapidamente. O que ocorre em seguida é que os linfócitos T-CD4 voltam a existir, com a produção de citocinas e macrófagos específicos contra essas doenças. Ainda que o paciente não tenha mais o bacilo da tuberculose, o corpo reconhecerá imunocomplexos como algo que até então não era reconhecido. Resultado: uma resposta inflamatória intensa, com retorno dos sintomas que anteriormente aconteciam, como febre, gânglios e vários outros semelhantes.

O diagnóstico de SRI é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem dentro de 4 a 8 semanas após o início do TARV, na reintrodução de um esquema interrompido ou na modificação para um esquema mais eficaz após a falha terapêutica. São critérios para suspeita clínica de síndrome da reconstituição imune:

1. Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após o início do TARV;
2. Presença de imunodepressão grave (contagem de LT-CD4+ < 100) antes do início ou modificação do esquema;
3. Relação temporal entre o início do TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (dentro de 4 a 8 semanas do início do TARV);
4. Presença de resposta imune, virológica ou ambas após o início do TARV;
5. Exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção.

As doenças conjuntamente com o HIV que mais frequentemente aparecem em uma SRI são:

1. **Tuberculose:** retorno de gânglios, febre, tosse e sudorese;
2. **Criptococose no sistema nervoso central:** retorno de cefaleia e vômitos;
3. **Coriorretinite por citomegalovírus:** diplopia e piora visual passageira.

Figura 4.6 - Quadro de síndrome de reconstituição imune em paciente com melhora da imunidade celular após HAART



Nota: os nódulos revelaram secreção purulenta, no entanto apresentaram pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente e cultura negativas, o que sugere síndrome de reconstituição imune após-recuperação imune. O paciente havia sido tratado para tuberculose pulmonar.

Entretanto, qualquer doença pode recrudescer e transformar-se em uma SRI. Deve ser lembrado que, na maioria das vezes, se o tratamento foi feito adequadamente, não é a doença que estará presente novamente, apenas a resposta inflamatória intensa, que leva a quadros muito semelhantes.

O diagnóstico da SRI é feito com a procura pelo agente etiológico da doença de origem, mas obviamente não será encontrado. Na suspeita da síndrome, deve-se priorizar o diagnóstico e o tratamento da doença oportunista. Na maior parte dos casos, sua resolução é espontânea, envolvendo tratamento sintomático ou uso de anti-inflamatórios esteroides. O TARV não deve ser interrompido, exceto nos casos graves. É sempre importante descartar a infecção aguda novamente, pois o tratamento é feito com corticoides em muitos casos, o que poderia piorar essa doença se voltasse. Pode ser utilizada prednisona, 1 mg/kg, por 4 semanas, até a melhora clínica efetiva.

Em situações anômalas, é possível o aparecimento de granulomas com a melhora da imunidade em pacientes que não tiveram tuberculose. Nesses casos, um importante diagnóstico diferencial entre tuberculose, micoses sistêmicas e micobacterioses atípicas é a sarcoidose, que também pode aparecer com a melhora da imunidade.

A síndrome de reconstituição imune é o principal motivo para não iniciar o tratamento da tuberculose juntamente com antirretrovirais quando o paciente descobre as 2 doenças juntas. Por isso, a recomendação é começar, primeiramente, o tratamento da tuberculose por ser a principal causa de óbito no paciente com HIV no Brasil; após 2 semanas e antes de 2 meses, deve-se iniciar o tratamento antirretroviral, evitando a síndrome. Caso o valor de CD4 do paciente ao iniciar o tratamento da tuberculose for muito baixo (abaixo de 50 células), a TARV deve ser o mais precoce possível, dado

o risco de outras complicações pela deficiência imunológica celular severa.

É importante considerar que não se deve ultrapassar 2 meses do início do tratamento da tuberculose para iniciar terapia antirretroviral, pois, se assim for, aumentará a mortalidade.

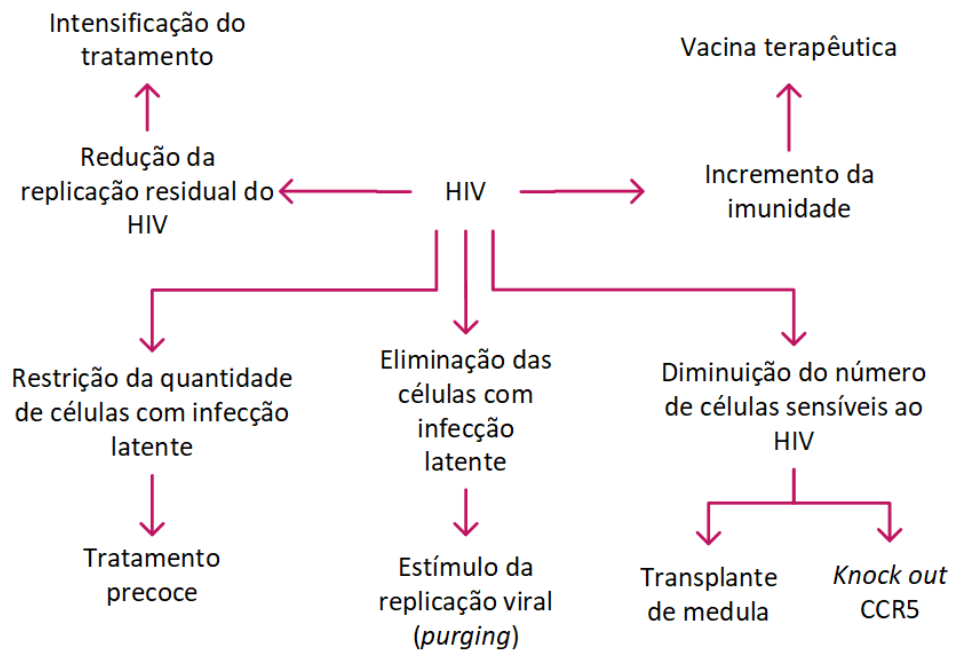
4.3 E A CURA?

Atualmente, 2 pacientes são oficialmente curados do HIV, mas de maneira incomum e não replicável em grande escala. Foram casos de leucemia mieloide aguda nos quais o transplante de medula era necessário, e foram escolhidos, propositalmente, doadores de medula que não tinham receptor de entrada que permitia infecção do linfócito pelo vírus. A partir do transplante, o vírus não conseguiu mais entrar em células, e os pacientes puderam parar de usar TARV, pois não havia mais infecção viral.

Diversos outros estudos de tratamento estão sendo desenvolvidos com o objetivo de expor o vírus “escondido” nos “santuários”. Esse tipo de terapia acaba ativando outros vírus que estão latentes, como os da família herpes, e ocasionando um risco maior de complicações por essas outras doenças. Portanto, esse tipo de tratamento de “cura” estaria disponível inicialmente apenas para pacientes com infecção pelo HIV e valores altos de CD4.

Figura 4.7 - Organograma com as estratégias atuais na tentativa de erradicar o vírus do corpo definitivamente

HIV: estratégias para cura funcional e esterilização



Fonte: adaptado de Evidence of Noncompetent HIV after Ex Vivo Purging Among ART-Suppressed Individuals, 2017.

Você conhece o **principal** esquema de **tratamento** de **AIDS** inicial no **Brasil**?

É obrigatório conhecer o principal esquema de tratamento inicial de HIV no Brasil, que é feito atualmente com tenofovir e lamivudina (2 inibidores análogos nucleosídeos) e dolutegravir (inibidor de integrase).

MENINGITE E OUTRAS INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Durval A. G. Costa

Carolina dos Santos Lázari

5

Infecções **graves** do SNC com **mortalidade** muito alta. Você sabe diferenciar as **características** principais?

5.1 DEFINIÇÃO

As meninges são membranas de tecido conjuntivo que revestem o Sistema Nervoso Central (SNC) a fim de lhe conferir proteção mecânica e barreira físico-química. De fora para dentro, compreendem a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter.

A meningite é uma doença inflamatória das leptomeninges (pia-máter e aracnoide) que acomete esses envoltórios e o espaço subaracnoideo, o qual contém o líquido cerebrospinal. O processo é craniospinal, comprometendo o sistema ventricular, o canal vertebral e as cisternas da base do crânio, e pode acometer os nervos cranianos. Os principais agentes são as bactérias e os vírus. As meningites podem, ainda, ser ocasionadas por parasitas e fungos.

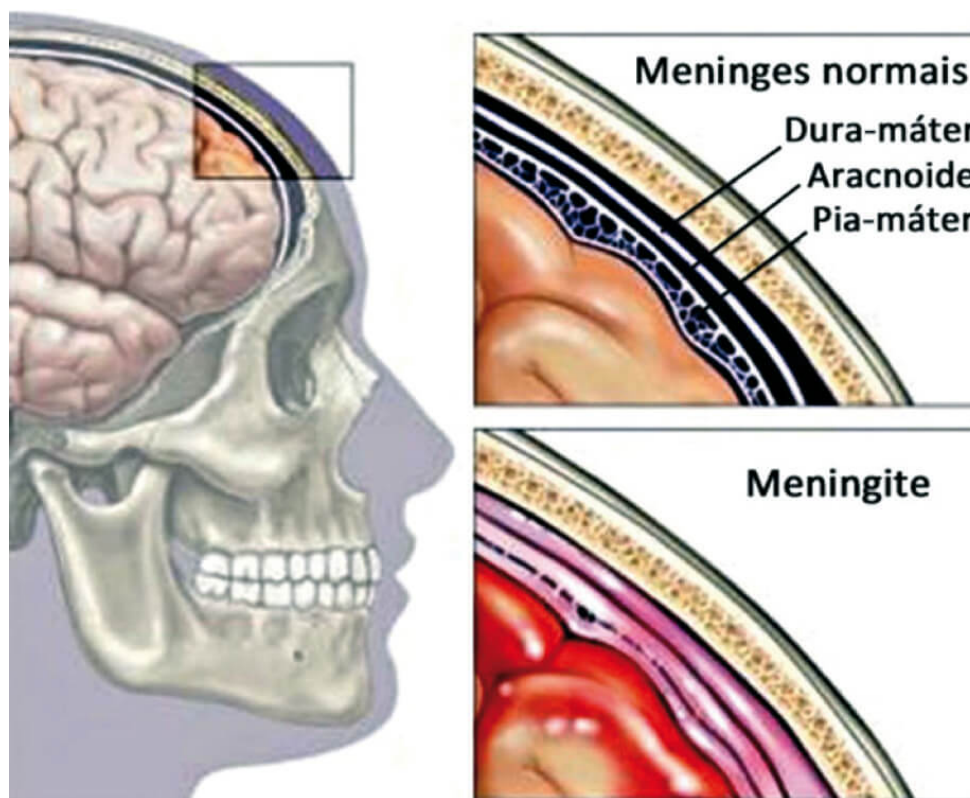
As encefalites, por sua vez, são infecções agudas do parênquima nervoso que determinam febre, cefaleia, confusão mental, rebaixamento do nível de consciência e sinais de acometimento focal cerebral (déficits motores, afasia, assimetria de reflexos, alterações da coordenação etc.). São causadas, principalmente, por infecções virais.

A presença ou ausência de função cerebral normal é importante para distinguir entre meningite e encefalite. Pacientes com meningite apresentam função cerebral normal. Na encefalite, é esperada alteração da função cerebral, incluindo estado mental alterado, déficit motor ou sensorial, alterações de personalidade e/ou comportamento e hemiparesias.

5.2 FISIOPATOLOGIA

Em situações propícias, os agentes de infecção ou colonizantes das vias aéreas invadem a mucosa respiratória e, pela via hematogênica, alcançam as meninges, onde se multiplicam e estimulam um processo inflamatório.

Figura 5.1 - Disposição das meninges e ilustração de uma meninge inflamada, neste caso, com acometimento encefálico



Além disso, as infecções do trato respiratório superior, otite aguda (ou mastoidite) ou pneumonia podem acompanhar ou anteceder o

quadro clínico. Em crianças, otite, sinusite, pneumonia e celulite periorbitária são situações predisponentes.

5.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A manifestação clínica usual é o início agudo de febre, cefaleia holocraniana, rigidez de nuca e vômitos. Em geral, a doença progride de maneira rápida. Ocasionalmente, o início é menos agudo, com sinais meníngeos presentes por alguns dias ou uma semana. A tríade de febre, rigidez de nuca e alteração de estado mental, que são as manifestações clássicas da meningite bacteriana, acontece em 60% dos casos.

Deve-se pensar em meningite sempre que um paciente apresenta febre e manifestações neurológicas, sobretudo se existe uma história progressiva de outra moléstia infecciosa ou de traumatismo cranioencefálico. O prognóstico depende do intervalo entre o aparecimento da enfermidade e a instituição da terapia antimicrobiana.

Os pacientes podem apresentar 3 síndromes clínicas associadas à meningite, das quais pelo menos 2 estão presentes na instalação dos sintomas.

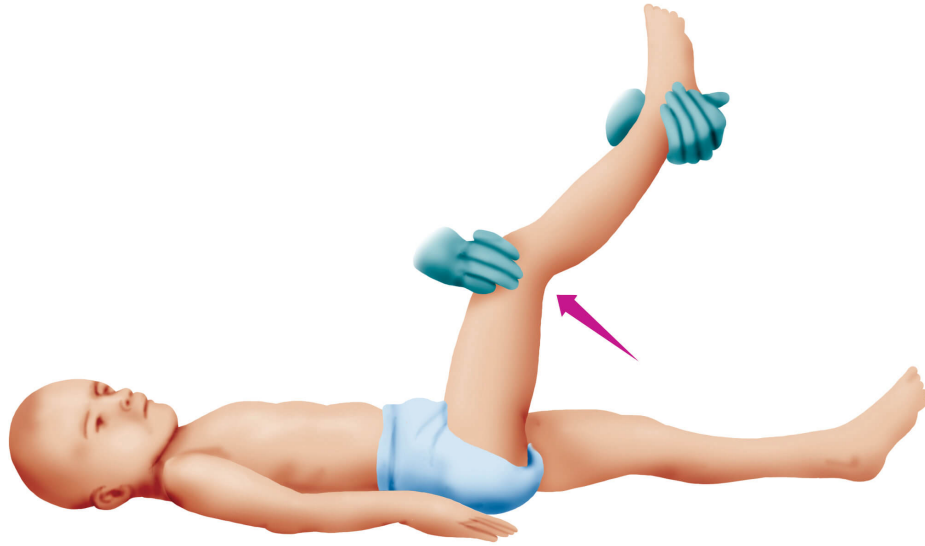
Quadro 5.1 - Síndromes clínicas associadas à meningite

| Síndromes | Sintomas |
|---|---|
| Síndrome toxêmica | Queda importante do estado geral, febre alta e, eventualmente, quadro confusional Pode ocorrer dissociação entre o pulso (que se mantém próximo aos níveis basais) e a temperatura, a qual costuma apresentar valores elevados – sinal de Faget Febre presente em 95% dos casos |
| Síndrome de irritação meníngea | Sinais clínicos que indicam a presença de infecção nas meninges Os epônimos (nomes de autores que descreveram inicialmente o sinal) são muito utilizados como marcadores da irritação meníngea, por exemplo, Kernig, Lasèg, Brudzinski |
| Síndrome da hipertensão intracraniana (HIC) | Ocorrem cefaleia, náuseas e vômitos Vômitos “ em jato ” podem ocorrer, mas são menos frequentes do que se imagina Pode haver casos apenas com náuseas, sem vômitos |

5.3.1 Síndrome toxêmica

5.3.1.1 Sinais clínicos

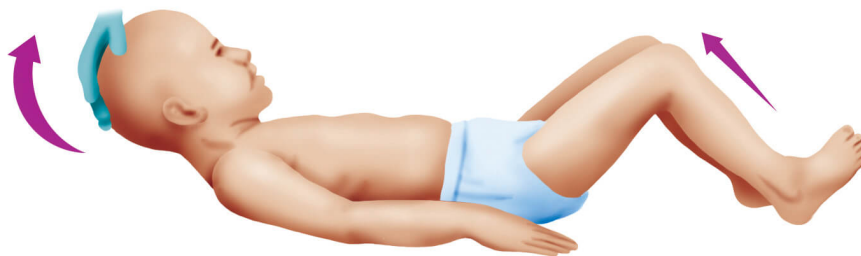
Figura 5.2 - Sinal de Kernig (originalmente Köernig)



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Com o paciente em decúbito dorsal, o examinador flete a coxa do paciente sobre o quadril em 90° e, em seguida, procura estender a perna sobre a coxa. Haverá intensa contratura dos músculos posteriores da coxa se houver meningismo, impedindo a conclusão da manobra.

Figura 5.3 - Sinal de Brudzinski



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Há flexão involuntária das coxas quando o examinador tenta elevar a cabeça do paciente, fletindo-a sobre o peito.

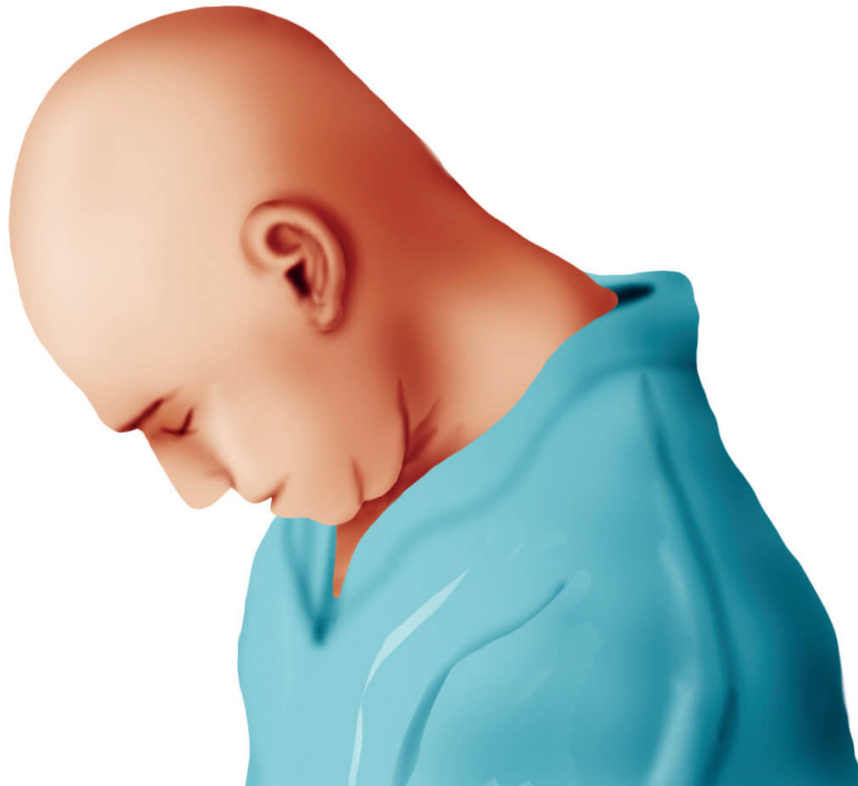
Figura 5.4 - Sinal de Lasègue



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Com o paciente em decúbito dorsal e os membros inferiores estendidos, o examinador faz flexão passiva da coxa sobre a bacia. É considerado positivo quando há dor na face posterior do membro examinado.

Figura 5.5 - Sinal de Lewinson, conhecido como prova de Lewinson



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Este é um sinal meningorradicular. Avalia se o paciente toca o tórax com o mento sem abrir a boca. Se não conseguir tocar o tórax por dor e precisar abrir a boca para isso, a prova é considerada positiva.

Figura 5.6 - Sinal de Naffziger



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Realiza-se a compressão das jugulares por aproximadamente 10 segundos, o que causará radiculalgia pelo aumento da pressão intradural e, conseqüentemente, da pressão líquórica.

Convém lembrar, entretanto, que meningismo sem meningite pode acontecer nos abscessos retrofaríngeos, laringite ou adenite cervical grave, artrite ou osteomielite nas vértebras cervicais, pneumonia no lobo superior, hemorragia subaracnoide, tétano e pielonefrite etc.

5.4 ETIOLOGIA

5.4.1 Meningites bacterianas

A meningite piogênica é uma infecção aguda por bactérias que provocam resposta imune, composta por células polimorfonucleares

no liquor. As infecções meníngeas podem ter origem hematogênica ou por contiguidade de processos infecciosos das estruturas cranianas (ouvidos, garganta e adjacentes, seios da face, ossos cranianos). O processo inflamatório nas meningites bacterianas é supurativo e leva ao espessamento das meninges. Tal invasão atrai polimorfonucleares ao longo de paredes vasculares e bainha de nervos cranianos. Em alguns casos, na evolução ocorre obstrução dos espaços subaracnoideos por material fibrinopurulento que pode levar à obstrução da circulação líquórica. O processo infeccioso pode, ainda, levar a edema cerebral, e os pacientes apresentam um quadro inflamatório, com sinais e sintomas de irritação meníngea.

A meningite bacteriana aguda é uma emergência clínica, com alto índice de mortalidade caso não for tratada. A mortalidade depende do tipo de bactéria e do grupo de idade (Quadro 5.2).

Em adultos, as principais bactérias causadoras de meningite bacteriana são *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*.

O Boletim Epidemiológico n. 3 de meningites bacterianas do Ministério da Saúde de 2019 mostra mudança no perfil das meningites bacterianas com dados coletados entre 2007 e 2016. A maior parte das meningites bacterianas não são especificadas (65,1%). Entre as identificadas, *N. meningitidis* (11%) e *S. pneumoniae* (5,1%) foram as mais prevalentes. Observe que estes dados são a somatória de 10 anos de avaliação e, por isso, não se pode afirmar por eles que o meningococo passou a ser mais prevalente no último ano, mas na avaliação de 10 anos.

Quadro 5.2 - Agentes mais prováveis de meningite bacteriana por faixa etária

| Faixas etárias | Agentes |
|---|---|
| < 3 meses (mais comuns em menores de 1 mês) | <i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria sp.</i> |
| De 1 a 23 meses | <i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria sp.</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> |
| De 2 a 50 anos | <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> |
| > 50 anos | <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>Listeria sp.</i> |

A síndrome de Waterhouse-Friderichsen, também chamada de púrpura fulminante, é uma condição que pode aparecer na meningite bacteriana, cursando com lesões petequiais, purpúricas ou equimóticas, que podem ocorrer por choque séptico ou por insuficiência suprarrenal – neste caso, por infarto das suprarrenais. Pode aparecer em meningites por *N. meningitidis* com maior frequência, e, quando associada a esse agente, as lesões de pele são repletas de bactérias, com perfil de meningococemia e possibilidade diagnóstica, inclusive por meio de coleta de material das lesões. A síndrome não é exclusiva das meningites, podendo ocorrer com qualquer infecção por Gram negativos ou Gram positivos, mas quando ocorre na meningite tem grande chance de mortalidade, especialmente se não tratada nas primeiras horas.

A meningite por *N. meningitidis* pode levar a diversas outras condições clínicas, inclusive manifestações articulares: artralgia, mialgia, tenossinovite, artrite séptica, hemartrose e hemorragia

periarticular. A artrite geralmente ocorre por deposição de imunocomplexos.

Quadro 5.3 - Fatores sugestivos de agentes etiológicos de meningite bacteriana

| Agentes | Características |
|---|--|
| <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo) | Crianças e adultos jovens Início abrupto Evolução rápida Petéquias – rash purpúrico Instabilidade hemodinâmica |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo) | Idade avançada Presença de otite ou sinusite Presença de pneumonia Imunodepressão: HIV e esplenectomizados Trauma cranioencefálico (TCE)/fratura de base de crânio |

| | |
|-------------------------------|---|
| Bacilos Gram negativos | <p>Recém-nascido ou idade avançada (<i>E. coli</i>) Otite externa maligna (<i>Pseudomonas</i>) TCE/trauma penetrante Derivações liquóricas (ventricular externa/ventriculoperitoneal) Pós-operatório de Neurocirurgia</p> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <p>TCE/trauma penetrante Derivações liquóricas (ventricular externa/ventriculoperitoneal) Pós-operatório de neurocirurgia Celulite de face/periorbitária</p> |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | <p>Extremos de idade: recém-nascidos e maiores de 50 anos Imunodeprimidos (transplantados, uso crônico de corticoides) Gestação Doença hepática Etilismo Tumores</p> |

Figura 5.7 - Quadro de petéquias e púrpuras na síndrome de Waterhouse-Friderichsen



Nota: nesta síndrome, além das petéquias, podem ocorrer crises convulsivas em 20 a 30% dos pacientes e sinais focais neurológicos em até 25% dos pacientes.

A etiologia pneumocócica é sugerida quando a meningite acompanha ou é precedida de infecção pulmonar, otite ou sinusite. As infecções por *H. influenzae* são acompanhadas por infecções das vias aéreas superiores ou otites. Também é frequente a meningite pneumocócica em pacientes com fístula liquórica por esta ocasionar continuidade liquórica para a via aérea superior.

Nos imunossuprimidos, como usuários crônicos de corticoide, com doenças tumorais ou HIV e em idosos deve ser considerada a possibilidade de *Listeria monocytogenes*. Entre os portadores de abscessos cerebrais, doenças proliferativas, colagenoses, metástases cerebrais, processos infecciosos ou tumorais dos ossos do crânio também pode haver infecções por *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas*.

Em geral, a mortalidade é maior para *S. pneumoniae* (19%) do que para *N. meningitidis* (13%) ou *H. influenzae* (3%). No entanto, a mortalidade da meningite por *S. pneumoniae* é muito menor em crianças com menos de 5 anos (3%) do que em adultos com mais de 60 anos (31%).

Em situações específicas, como epidemias, intervenções neurocirúrgicas, traumas ou imunodepressão, pode haver outros agentes etiológicos envolvidos, com características clínicas e laboratoriais particulares.

A meningite por *N. meningitidis* é mais rápida e agressiva, causando óbito em poucas horas. Já a meningite por *S. pneumoniae* é mais lenta, mas apresenta maior mortalidade em longo prazo.

5.4.1.1 Meningococcemia aguda

A meningococemia aguda constitui quadro séptico grave e que pode levar à morte em poucas horas. É uma infecção sistêmica pelo meningococo, que pode apresentar-se isoladamente ou associada à meningite meningocócica.

A infecção inicia-se com um pródromo febril inespecífico, com manifestações das vias aéreas superiores e progride rapidamente para toxemia, febre alta, prostração intensa, deterioração do estado geral, *rash* cutâneo macular, petequial ou purpúrico, mialgia e artralgia. O exantema decorre de vasculites por lesão endotelial, que podem evoluir para trombose dos vasos acometidos e necrose dos territórios correspondentes. Frequentemente ocorrem isquemia de extremidades e outras complicações, como insuficiências renal e respiratória agudas.

O choque é precoce e grave e, quando não tratado em seus estágios iniciais, rapidamente evolui para choque refratário. Em análise histopatológica, o exame de um fragmento de pele no local da formação da púrpura da meningococemia revela vasos superficiais com trombos hialinos de fibrina, decorrente de coagulação intravascular disseminada. Esse fenômeno se repete em vários órgãos. As adrenais podem sofrer necrose hemorrágica, que se manifesta por insuficiência adrenocortical aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

A meningococemia aguda do tipo fulminante ocorre em 10% dos casos e leva a óbito rapidamente. O exame do liquor muitas vezes é normal pela velocidade da evolução do quadro. A progressão para meningococemia parece estar mais relacionada ao hospedeiro do que à bactéria (por exemplo, pessoas com deficiência do complemento são mais suscetíveis). A mortalidade é alta – até 20% –, e o quadro pode deixar sequelas, como retardos mental e psicomotor quando acometem crianças pequenas, além de déficit motor, epilepsia e necrose de extremidades.

5.4.2 Meningites virais

As meningites virais, em geral, são causadas por enterovírus (echovírus ou *coxsackie* tipos A e B). As características quimiocitológicas e a ausência de bactérias no liquor tornam a etiologia presumivelmente viral. Entretanto, em apenas 10 a 20% dos casos o agente é identificado.

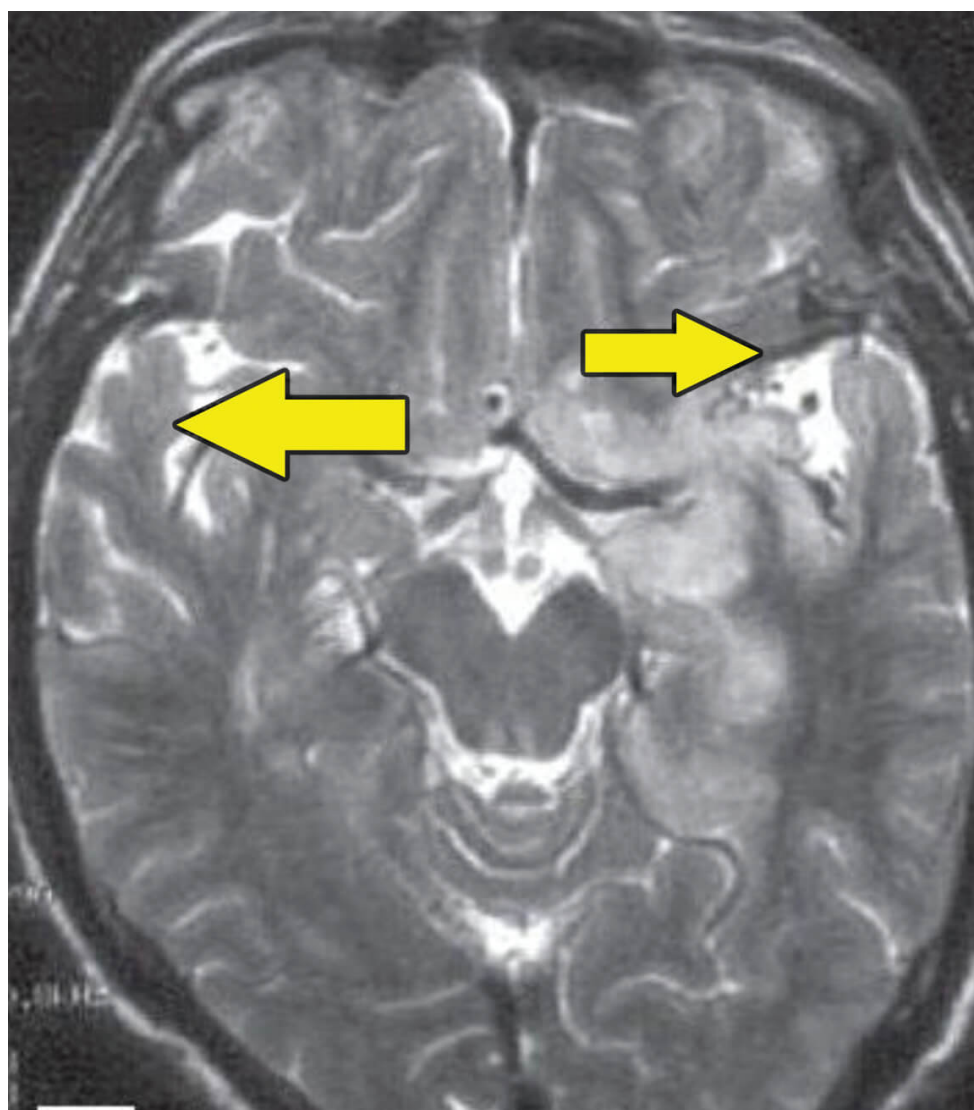
Tais meningites, habitualmente, são autolimitadas e de curso benigno. Os sintomas da meningite viral são os mesmos dos da meningite bacteriana, porém mais leves. Em boa parte dos casos, notam-se apenas 3 ou 4 sintomas, como cefaleia, prostração, letargia ou irritabilidade, febre, meningismo, náuseas e vômitos. A manifestação mais comum é a cefaleia, que pode ser resistente a analgesia, dificultando o tratamento clínico. O diagnóstico ocorre com atraso de alguns dias, e o quadro é autolimitado, com duração de até 2 semanas. O estado geral é menos comprometido do que nas meningites bacterianas, sem sinais de sepse, choque ou coagulação intravascular disseminada. A evolução é favorável; na maioria dos casos, os cuidados com o paciente são feitos apenas com tratamento de suporte.

Apesar do bom prognóstico, cerca de 10% apresentam complicações como convulsões, sinais focais, letargia e até coma, contudo a grande maioria apresenta encefalite concomitante. Outras etiologias possíveis são caxumba, sarampo, rubéola, Epstein-Barr, adenovírus, raiva, encefalite herpética (HSV-1); varicela-zóster e citomegalovírus (encefalites em imunodeprimidos); e o grupo dos flavivírus e togavírus – também referidos como arbovírus. Os arbovírus provocam encefalites epidêmicas e são transmitidos por picada de inseto. Tais etiologias específicas tendem a produzir quadros mais graves, sequelantes e com evolução possível para óbito.

Quando os enterovírus, como o adenovírus, são causadores de meningite, costumam cursar inicialmente com infecções de vias aéreas superiores, associadas ou não a diarreia, com melhora clínica. Cerca de 3 a 7 dias depois aparece cefaleia refratária a analgesia, com febre ou não. A meningite, então, é confirmada.

A meningoencefalite herpética é muito comum em adultos jovens e aparece em uma fase de reativação da infecção latente. Sua localização mais frequente é a região retro-orbitária (lobos frontal e temporal), o que pode ser evidenciado em eletroencefalograma e Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Sem tratamento, tem rápida evolução para gravidade, com alteração comportamental, rebaixamento progressivo do nível de consciência até coma e óbito. O tratamento deve ser precoce para evitar esse desfecho; isso indica que, quando se pensa em meningite herpética, é imperativo que o tratamento ocorra o quanto antes.

Figura 5.8 - Meningoencefalite herpética



Nota: essa meningite viral caracteriza-se por acometer idosos e imunodeprimidos, com encefalite associada.

Legenda: as setas amarelas demonstram o hipersinal nos lobos temporais bilaterais.

Fonte: Herpes simplex encephalitis in a patient having common variable immunodeficiency, 2010.

Essa etiologia acomete, principalmente, imunodeprimidos, embora muitas vezes não seja detectada imunodeficiência. Em pacientes com AIDS na fase avançada, pode haver infecção maciça, sem reação inflamatória importante. O quadro clínico é progressivo e inclui manifestações das 3 síndromes das meningites agudas, com manifestações menos intensas do que aquelas observadas nas meningites bacterianas agudas, acompanhadas de convulsões, alteração de memória e alterações de comportamento. Há, ainda, piora progressiva dos sinais focais, atingindo a máxima gravidade em 2 a 3 semanas.

Quadro 5.4 - Características sugestivas de meningite viral inespecífica

| Vírus | Crianças e adultos jovens |
|--------------------|--|
| coxsackievírus | Quadro precedido de sintomas gastrintestinais ou de vias aéreas superiores |
| Echovírus | Estado geral preservado |
| Outros enterovírus | Irritação meníngea branda |
| Adenovírus | Exantema |

5.4.3 Meningites crônicas

As meningites crônicas podem ter apresentação indolente, com sintomas semelhantes aos da meningite aguda ou com alteração da atividade intelectual, com ou sem febre. As causas mais comuns são tuberculose, doença criptocócica, neoplasia e sarcoidose.

As causas mais comuns de meningite crônica são tuberculose, doença criptocócica, neoplasia e sarcoidose.

A neurotuberculose merece atenção especial, e os pacientes podem apresentar diferentes síndromes clínicas. A doença ocorre pela disseminação hematogênica do bacilo e pelo processo inflamatório granulomatoso que acontece, predominantemente, na base do cérebro. Formam-se tubérculos, que são focos de necrose caseosa, cercados de células epitelioides, camada linfocitária e espessamento meníngeo com fibrose, que pode evoluir com obstrução líquórica e, eventualmente, manifestações de hipertensão craniana. Os pacientes podem apresentar vasculite, comprometimento de nervos cranianos na base do crânio (mais frequentemente o VI e menos o IV, o VII e o VIII), hidrocefalia e focos de encefalite, com aparecimento de sinais de envolvimento do parênquima cerebral. Nos estágios iniciais da infecção do sistema nervoso, o quadro clínico é semelhante ao das meningites bacterianas inespecíficas, porém, posteriormente, aparecem sintomas e sinais de encefalite, com possível evolução para coma.

Entre as infecções por tuberculose, a extrapulmonar representa a mais grave. Deve-se lembrar que, na tuberculose do SNC, a formação de abscessos é rara e geralmente está associada à imunodepressão ou a *Mycobacterium non tuberculosis*. O quadro mais comum é o de meningoencefalite, sem lesões visíveis na Tomografia Computadorizada (TC) de crânio, por exemplo (apenas na ressonância). A neurotuberculose é mais discutida no capítulo específico sobre tuberculose.

A meningite criptocócica, por sua vez, é relativamente comum nos imunodeprimidos e acontece em 5 a 10% dos pacientes com AIDS, porém, normalmente, como manifestação tardia. A apresentação é mais sutil do que a da meningite bacteriana. Pode ocorrer, ainda, em imunocompetentes, nos quais produz intensa inflamação meníngea, com hipertensão intracraniana e grande incidência de seqüela visual.

Papiledema, convulsões e hemiparesia acontecem 10 a 15% dos casos. Indivíduos com meningite criptocócica apresentam febre em pouco mais da metade dos casos; há cefaleia em mais de 70% dos casos e sinais meníngeos em 25 a 30%.

5.5 COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Possíveis complicações incluem abscesso cerebral, coleção subdural, cerebrite, ventriculite, hipertensão intracraniana (edema vasogênico ou citotóxico, inflamação, hidrocefalia), hidrocefalia comunicante e não comunicante, trombose de seios venosos, hemorragia subaracnoide, vasculite, arterite necrosante, trombose venosa, infarto cerebral e mielite transversa. Hemiparesia e convulsões focais sugerem abscessos ou isquemia cerebral.

Podem ocorrer sequelas, como déficits motores e cognitivos, retardo neuropsicomotor, atraso de linguagem, distúrbios de comportamento, déficits de pares cranianos, hidrocefalia e convulsões. Em 10% das crianças, há perda de audição neurossensorial persistente. Lesão neurológica residual permanece em até 10 a 20% de todos os pacientes que se recuperam.

Em geral, pacientes que apresentam glicose muito baixa e proteína muito alta em meningites bacterianas tendem a ter prognóstico mais agressivo e maior mortalidade.

5.6 DIAGNÓSTICO

Todo paciente com suspeita de meningite deverá ser submetido à punção liquórica se não houver contra-indicação. Esta só é contra-indicada na suspeita de hipertensão intracraniana (paralisia de nervos abducente e oculomotor, hipertensão, bradicardia, irregularidade respiratória ou apneia, decorticação e descerebração, estupor e coma ou papiledema), instabilidade hemodinâmica grave ou infecção na pele no local da punção. Apesar de recomendada,

sempre que possível, nas situações a seguir a TC de crânio é mandatória antes da punção a fim de evitar herniação:

1. Imunossupressão – infecção pelo HIV, terapia imunossupressora, transplante de órgãos sólidos ou células-tronco;
2. História de doença do SNC – lesão com efeito de massa, acidente vascular cerebral ou infecção focal;
3. Crise convulsiva nova – com 1 semana de apresentação;
4. Papiledema;
5. Alteração no nível de consciência;
6. Déficit neurológico focal.

Trombocitopenia é uma contraindicação relativa caso as plaquetas estejam entre 10.000 e 70.000 e absoluta se $< 10.000/mm^3$. Nesses casos, é iniciada a terapia antimicrobiana empírica, e a punção é feita quando possível.

A ausência de todos esses fatores tem um valor preditivo negativo de 97% para contraindicação de punção, e a TC pode ser dispensada. Nos casos de indicação desta, a terapia antimicrobiana não deve ser adiada diante da suspeita de meningite.

Outras situações que exigem exame de imagem, habitualmente após o início da terapia, são os sinais de complicação de meningite. As indicações de TC ou RNM incluem sinais focais (déficits neurológicos focais) e de hipertensão intracraniana (papiledema) e coma desenvolvidos na vigência de antibioticoterapia adequada; ausência de resposta ao tratamento antimicrobiano; suspeita de encefalite herpética (lesões parenquimatosas temporais ou fronto-orbitais); suspeita de foco parameningeo, tumores e hemorragias.

O diagnóstico laboratorial das meningites é obtido com os exames relacionados nos tópicos a seguir.

5.6.1 Exame do liquor

Na punção do líquido cefalorraquidiano (LCE), o primeiro aspecto é avaliar a pressão de abertura. Em geral, as infecções levam a

aumento de pressão. Lembrar que a pressão normal para punção lombar, com o paciente em decúbito, é de 20 cmH₂O.

Achados no liquor sugestivos de meningite bacteriana incluem glicose < 45 mg/dL, proteína elevada (não quantitativa) e leucócitos > 1.000/mm³. O nível líquórico de proteína está comumente elevado.

1. Exame do liquor – LCE: deve incluir contagem de células (inclusive uma contagem diferencial de leucócitos), coloração de Gram, cultura aeróbia e quimiofisiológico e exames específicos de acordo com a suspeita clínica envolvendo o paciente;

2. Pleocitose linfocítica com culturas negativas: poderia estar associada a meningoencefalite viral, infecção parameningea, doença neoplásica, hemorragia subaracnoide, traumatismo e meningite bacteriana parcialmente tratada. Pleocitose neutrofílica é, em geral, encontrada na meningite bacteriana, mas também pode ser encontrada na fase inicial da meningite viral. Na fase inicial da meningite bacteriana, também pode não haver pleocitose. Achados no liquor sugestivos de meningite bacteriana incluem glicose < 45 mg/dL, proteína elevada (não quantitativa) e leucócitos > 1.000/mm³. O nível líquórico de proteína está comumente elevado, e o nível de glicose, diminuído nas meningites bacterianas, tuberculosa e fúngica;

3. Bacterioscópico direto do LCE (coloração pelo método de Gram): no exame bacterioscópico do liquor, pode-se demonstrar o agente infeccioso em 60 a 90% dos casos. O Gram sugere a etiologia antes da disponibilidade do resultado da cultura: *S. pneumoniae* é visualizado como diplococos Gram positivos; *H. influenzae*, como cocobacilos Gram negativos; *N. meningitidis*, como diplococos Gram negativos; *Listeria monocytogenes*, como bacilos Gram positivos delicados; enterobactérias, como bacilos Gram negativos grosseiros. O *Cryptococcus* pode ser corado pelo método de tinta da China. Na meningite bacteriana, caso o paciente tenha feito uso de antimicrobianos antes da punção (por exemplo, amoxicilina), a característica do LCE pode mudar. O perfil pode mudar de predomínio de neutrófilos para predomínio de linfócitos. Como a glicose estará

baixa, isso exclui o diagnóstico de meningite viral, que tem glicose normal e predomínio de linfócitos.

4. Pesquisa de Bacilo Álcool-Ácido-Resistente (BAAR) no liquor: deve ser feita na meningite tuberculosa. O Gram do liquor nesses casos é, em geral, negativo. Culturas de grandes volumes podem ser positivas, porém, nessas situações é necessária a cultura em um meio especial, chamado de Löwenstein-Jensen, para a detecção das micobactérias. A reação em cadeia da polimerase (PCR) no liquor é importante para diagnosticar meningite por tuberculose;

5. Culturas de LCE: trata-se de isolamento e identificação bioquímica e sorológica do agente. Devem ser feitas antes da antibioticoterapia e ainda são o padrão-ouro para a identificação dos patógenos. Pode-se pensar em meningite crônica por fungos ou micobactérias se as culturas iniciais para bactérias forem negativas;

6. Testes rápidos para a detecção de antígenos bacterianos: podem ser usados em conjunto com o Gram e cultura para o diagnóstico;

7. Prova de aglutinação pelo látex: pesquisa de antígenos no LCE; é um método rápido que pode ser feito na vigência de antibioticoterapia;

8. Contraimunoeletroforese: pesquisa de antígenos no LCE e soro. A detecção de antígenos polissacarídicos capsulares é possível para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B, *N. meningitidis* (grupos A e C) e *Streptococcus* do grupo B. Como podem ser obtidos resultados falsos positivos e falsos negativos, esses exames não devem ser a única base para a seleção da terapia antimicrobiana inicial. Por outro lado, a detecção de polissacarídico capsular de *Cryptococcus neoformans* no LCE pelo método de aglutinação no látex é específica e sensível quando positiva em uma diluição > 1:4;

9. PCR: cada vez mais frequente no diagnóstico de meningites bacterianas e virais – para herpes, principalmente – ou por tuberculose.

Quadro 5.5 - Características do líquido cefalorraquidiano nas principais etiologias de meningites infecciosas

| Meningite | Liquor | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| | Tipos | Células | Tipos de células | Proteína |
| Viral | 5 a 500 | Linfócitos | Normal ou aumentada | Normal |
| Bacteriana | Milhares | Neutrófilos | Aumentada | Baixa |
| Tuberculosa | Centenas | Linfócitos | Aumentada | Baixa |
| Fungos | 1 a 100 | Linfócitos | Aumentada | Normal ou baixa |
| Cisticercose | 1 a 100 | Linfócitos/eosinófilos | Aumentada | Normal |
| Meningoencefalite herpética | 5 a 500 | Linfócitos | Normal ou aumentada | Normal |
| Meningoencefalite por toxoplasmose | Normal ou discretamente alterado | Linfócitos | Normal | Normal |
| Valores normais – punção lombar | Até 4 | -- | < 40 | 2 terços da glicemia |

5.6.2 Hemocultura e cultura do material de lesões cutâneas

A hemocultura tem sensibilidade considerável na meningite pneumocócica de origem hematogênica (com foco pneumônico inicial) e na meningite meningocócica com meningococemia. Sempre deve ser colhida, especialmente em pacientes com

contra-indicação de punção liquórica, na tentativa de identificar o agente etiológico.

Na meningococemia, as lesões purpúricas cutâneas apresentam grande quantidade de bactérias. Assim, um raspado da lesão analisado por coloração de Gram pode ser útil ao diagnóstico etiológico.

5.6.3 Exames específicos

Alguns exames específicos devem ser considerados dependendo do agente etiológico de que se suspeita:

- 1. Meningites bacterianas agudas:** LCE; TC e RNM não têm indicação, exceto nas meningites de evolução desfavorável – arrastadas, com piora do estado geral durante o tratamento, sinais de localização e piora do nível de consciência;
- 2. Meningites virais agudas:** LCE; TC e RNM estão indicadas apenas em circunstâncias específicas;
- 3. Meningoencefalite herpética:** RNM apresenta lesões do lobo temporal (necrose); eletroencefalograma demonstra atividade periódica – descargas chamadas PLEDS; LCE após exame de imagem, se necessário; PCR positiva para HSV-1 na primeira semana; anticorpos específicos, geralmente, IgG a partir da segunda semana para diagnóstico de certeza;
- 4. Neurotuberculose:** TC e RNM podem sugerir granulomas, espessamento meníngeo, calcificações, hidrocefalia, sofrimento vascular localizado; LCE apresenta meningoencefalite com neutrófilos no início em algumas situações, mas normalmente com predomínio de linfócitos. Há, ainda, proteína moderadamente elevada, glicose moderadamente diminuída, lactato aumentado, adenosina deaminase aumentada – que não é patognomônico, mas é altamente sugestivo –, PCR positiva para micobactérias (porém ainda com valores não padronizados); e dosagem de gamainterferona aumentada, que também sugere o diagnóstico; a identificação do agente é rara;
- 5. Neuromicoses:** TC e RNM apresentam granulomas, espessamento meníngeo, raras calcificações e hidrocefalia; LCE: meningoencefalite com predomínio de linfócitos, proteína moderadamente elevada, glicose moderadamente diminuída, possibilidade de o paciente apresentar, como única alteração, aumento da pressão liquórica,

possibilidade de a adenosina deaminase (ADA) estar aumentada, presença de leveduras ou antígenos (criptococose) e anticorpos – dificilmente ocorre, mas é significativo;

6. Neurocisticercose: TC e RNM demonstram cistos, com ou sem escólex, íntegros, em degeneração (granulomas) ou calcificados; possibilidade de ser normal na fase inicial; possibilidade de o LCE mostrar uma meningite crônica, apenas com alterações inespecíficas ou raramente normal, ou obter o diagnóstico pela pesquisa de anticorpos específicos; possibilidade de o liquor apresentar aumento de eosinófilos.

5.7 TRATAMENTO

O tratamento da meningite envolve medidas de suporte, como manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e da permeabilidade das vias aéreas e suporte hemodinâmico. Além disso, nas meningites bacterianas, deve-se entrar com terapia antimicrobiana de acordo com a faixa etária do paciente e para os prováveis agentes causadores. Até os 50 anos, faz-se ceftriaxona 2 g intravenosa, a cada 12 horas, ou cefotaxima 2 g intravenosa a cada 4 horas; para pacientes acima de 50 anos, deve-se fazer ampicilina 2 g intravenosa a cada 4 horas + ceftriaxona 2 g intravenosa a cada 12 horas. O corticoide pode ser usado a fim de reduzir o edema, bem como sequelas em alguns casos.

5.7.1 Medidas de suporte

Entre as medidas de suporte, estão a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, da permeabilidade das vias aéreas e o suporte hemodinâmico. Os corticosteroides (dexametasona) em crianças são indicados para as meningites causadas por *H. influenzae* – diminuindo a sequela auditiva – ou *S. pneumoniae*, associados à antibioticoterapia, 30 minutos antes de cada dose, por 4 dias. Na meningite meningocócica, há controvérsia quanto aos corticosteroides, mas em geral se opta por usá-los. Em adultos, deve-se recorrer a eles antes do início do antimicrobiano para diminuir a resposta inflamatória. Se o paciente já tiver feito uso do

antibiótico, o benefício do corticoide é perdido e ele não deve ser usado. Como consenso, as indicações para uso de corticoides são:

1. Hipertensão intracraniana com imagem sugestiva de edema cerebral importante e desvio da linha média (ou casos fortemente suspeitos);
2. Paralisia de pares cranianos ou outras evidências de espessamento de meninges basilares, como hidrocefalia;
3. Sinais de aracnoidite, como quadros de algia torácica ou lombossacral, ou em exames de neuroimagem;
4. Início da terapia antibiótica caso não se tenha ainda definição do agente;
5. Meningite tuberculosa.

5.7.2 Terapia antimicrobiana inicial

Na suspeita de meningite bacteriana, deve-se prescrever altas doses de agentes antimicrobianos por via parenteral. Quando a causa da meningite não é evidente, tais agentes devem ser escolhidos com base no quadro clínico e no resultado do Gram do LCE. Se não forem visualizados micro-organismos na coloração de Gram, é prudente prescrever cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona 2 g intravenosa a cada 12 horas, ou cefotaxima 2 g intravenosa a cada 4 horas) enquanto se esperam os resultados das culturas. Deve-se pensar em espécies de *Listeria* quando os adultos são imunocomprometidos e têm mais de 50 anos, e a terapia pode incluir ampicilina. Após neurocirurgias, TCE ou traumatismo raquimedular, é indicada uma cobertura de amplo espectro com vancomicina e ceftazidima. Os esquemas empíricos de antibióticos devem ser modificados assim que forem conhecidos os resultados das culturas e dos antibiogramas.

Os Quadros a seguir sugerem a terapia empírica para o tratamento de meningites.

Quadro 5.6 - Tratamento medicamentoso de escolha conforme a faixa etária e o agente etiológico mais provável

| Faixa etária | Agentes mais prováveis | Esquemas de escolha | Esquemas alternativos | Comentários |
|----------------------|---|--|---|--|
| De 3 meses a 18 anos | Meningococo, pneumococo, <i>H. influenzae</i> | Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas Cefotaxima 2 g IV a cada 4 horas | Meropeném 2 g IV a cada 8 horas Cloranfenicol 100 mg/kg, a cada 6 horas, máximo de 4 g/d | Acrescentar vancomicina (1 g a cada 12 horas) em áreas com mais de 2% de pneumococos altamente resistentes |
| De 18 a 50 anos | Pneumococo, meningococo, <i>H. influenzae</i> | Ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas Cefotaxima 2 g IV a cada 4 horas (a cobertura antimicrobiana em todos os casos é igual à faixa etária entre 3 meses e 18 anos) | Meropeném 2 g IV a cada 8 horas Cloranfenicol 100 mg/kg, a cada 6 horas, máximo de 4 g/d | Acrescentar vancomicina (1 g a cada 12 horas) em áreas com mais de 2% de pneumococos altamente resistentes |

| | | | | |
|------------------|--|---|--|--|
| Mais que 50 anos | Pneumococo, <i>Listeria</i> , bacilos Gram negativos | Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas + ceftriaxona 2 g IV a cada 12 horas | Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas + fluoroquinolona (geralmente levofloxacino 500 mg/d) | Acrescentar vancomicina (1 g a cada 12 horas) em áreas com mais de 2% de pneumococos altamente resistentes; para tratar <i>Listeria</i> em pacientes alérgicos a penicilina, usar sulfametoxazol-trimetoprima 400/80 mg, 3 ampolas, a cada 6 horas (15 mg/kg/dose) |
|------------------|--|---|--|--|

Quadro 5.7 - Tratamento medicamentoso de acordo com a circunstância clínica

| Circunstâncias clínicas | Etiologias habituais | Antibioticoterapias iniciais |
|--|---|--|
| Adultos sem fator de risco | Pneumococo: mais que 80% dos casos Meningococo | Ceftriaxona, de 1 a 2 g IV, a cada 12 horas, por 10 a 14 dias |
| TCE, pós-neurocirurgia ou válvula de derivação | <i>Staphylococcus aureus</i> ou coagulase-negativo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> | Vancomicina, de 1 a 2 g IV, a cada 12 horas, e ceftazidima, 2 g, a cada 8 horas, por 10 a 14 dias (a cefepima pode ser usada no lugar da ceftazidima, 2 g IV a cada 8 horas) |
| Fístula líquórica | Pneumococo | Ceftriaxona, de 1 a 2 g IV, a cada 12 horas, por 10 a 14 dias |

A *Listeria monocytogenes* é causa de meningite em adultos imunossuprimidos, idosos e recém-nascidos. O tratamento consiste em ampicilina 2 g IV, a cada 4 horas, por pelo menos 3 a 4 semanas. Sulfametoxazol-trimetoprima (5 mg/kg IV, a cada 6 horas) é uma alternativa ao paciente alérgico a penicilina.

Quadro 5.8 - Tratamento específico das meningites bacterianas

| Agentes | Duração | Antibióticos | Doses | Intervalos |
|------------------------|--------------|---|---|-----------------|
| <i>N. meningitidis</i> | 7 dias | Penicilina G cristalina ou ampicilina | 250 a 400.000 UI/kg/d até dose de 24.000.000 UI/d | A cada 4 horas |
| | | Ampicilina | 200 a 400 mg/kg/d até dose de 12 g/d | A cada 6 horas |
| <i>Haemophilus sp.</i> | 7 a 10 dias | Ceftriaxona | 80 a 100 mg/kg/d até dose de 4 g/d | A cada 12 horas |
| Pneumococo | 10 a 14 dias | Penicilina G cristalina (se sensibilidade comprovada por concentração inibitória mínima) ou ceftriaxona | 250 a 400.000 UI/kg/d até dose de 24.000.000 UI/d | A cada 4 horas |
| | | | 2 g IV | A cada 12 horas |

| | | | | |
|-----------------------|-----------------|-------------|--|--------------------|
| <i>Staphylococcus</i> | 14 dias | Oxacilina | 200 mg/kg/d até dose de 12 g/d | A cada 8 horas |
| | | Vancomicina | 40 a 60 mg/kg/d até dose de 2 a 4 g/d | A cada 12 horas |
| Enterobactérias | 14 a 21 dias | Ceftriaxona | 80 a 100 mg/kg/d até dose de 4 g/d | A cada 12 horas |

Na suspeita de meningite tuberculosa, devem ser usados isoniazida (H – 20 mg/kg/d), rifampicina (R – 20 mg/kg/d), pirazinamida (Z – 35 mg/kg/d) e etambutol (E – 25 mg/kg/d) até que ela tenha sido adequadamente afastada. Quase todos os agentes antituberculosos atingem bons níveis no LCE. Deve-se lembrar que a pirazinamida e o etambutol são utilizados apenas nos 2 primeiros meses de tratamento. Com as mudanças no tratamento de Tuberculose no *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*, do Ministério da Saúde de 2018, o tempo de tratamento atual é de 12 meses para meningite tuberculosa.

Casos suspeitos de encefalite herpética devem ser tratados com aciclovir. Vale lembrar que, na presença de forte suspeita clínica, o resultado negativo de PCR para herpes no liquor não exclui o diagnóstico, uma vez que o método não atinge 100% de sensibilidade. A dose recomendada é de 10 mg/kg IV, a cada 8 horas, por 14 a 21 dias. O uso por 21 dias é defendido pela maioria da comunidade médica, pois diminui o risco de recorrência da infecção, mas deve-se ter cuidado com relação à função renal. Além do tratamento específico, deve-se tratar o edema cerebral, quando este existir, com corticosteroides (dexametasona, 12 ou 16 mg/d), que

diminuem a reação inflamatória do parênquima cerebral. Se não houver edema, não há indicação de corticoides.

O tratamento das meningites virais inespecíficas é apenas sintomático. Nos casos em que a resposta inflamatória é intensa e/ou o processo é arrastado ou que exista hipertensão intracraniana, alguns autores consideram o uso de corticosteroides. O tratamento da meningite criptocócica pode apresentar dificuldades e tem alta taxa de recidiva, sobretudo no contexto de imunodepressão por HIV. O tratamento inicia-se, em geral, com anfotericina B, seguida de uma fase de consolidação com fluconazol, por um tempo mínimo de 10 semanas, até que haja 3 culturas negativas de liquor obtido por punção semanal. Os triazólicos, como fluconazol, são úteis, ainda, para a prevenção de recidiva.

5.7.3 Controle de tratamento

Aos maiores de 2 meses com meningite por *Haemophilus*, pneumococo ou meningococo e com melhora clínica evidente, não é necessário o exame de controle do liquor. Uma nova punção lombar é indicada em 48 a 72 horas de tratamento nos seguintes casos:

1. Menores de 2 meses;
2. Casos de meningite por Gram negativo ou por bactérias resistentes em qualquer idade;
3. Casos com etiologia definida, mas sem resposta clínica ao tratamento. No exame-controle, a persistência de bactérias ao Gram ou na cultura indica mudança de tratamento.

5.8 QUIMIOPROFILAXIA DAS MENINGITES BACTERIANAS

5.8.1 Meningite meningocócica

A quimioprofilaxia é indicada a contactantes que compartilham o mesmo domicílio do doente; no caso de domicílios coletivos, para

aqueles que ficam em local próximo ou no mesmo alojamento; e para aqueles que tiveram contato prolongado com o caso-índice em ambiente fechado. Também é indicada para profissionais de saúde que tenham participado de manobras de reanimação cardiorrespiratória ou aspiração de secreções sem proteção em pacientes com menos de 24 horas de tratamento específico. Recomenda-se rifampicina 600 mg via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias, ou ciprofloxacino 500 mg via oral, em dose única. Recomenda-se rifampicina 600 mg via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias, ou ciprofloxacino 500 mg via oral, ou ceftriaxona na dose única de 250 mg. Apesar de a espiramicina ser usada como profilaxia em países europeus, essa droga não é recomendada no Brasil para profilaxia da meningite. Caso uma gestante precise de quimioprofilaxia, o uso de ciprofloxacino é contraindicado, e rifampicina ou ceftriaxona devem ser utilizadas.

Em situações de surto, a vigilância epidemiológica da cidade faz visita ao local do caso inicial, bem como bloqueio com vacinas em crianças e suscetíveis, evitando o aparecimento de novos casos. É o chamado bloqueio vacinal de casos em momentos de surtos.

5.8.2 Meningite causada por *H. influenzae*

A quimioprofilaxia é indicada aos contatos intradomiciliares, inclusive adultos, somente nas situações em que, além do caso-índice, há, na mesma residência, outra criança com idade inferior a 4 anos. O mesmo critério é adotado, no caso de domicílios coletivos, àqueles que compartilham o mesmo alojamento. Em casos de creche ou pré-escola, onde haja comunicantes íntimos do caso-índice com idade inferior a 2 anos e diante da ocorrência de um segundo caso confirmado, indica-se a profilaxia a todos os contatos íntimos, inclusive adultos. Recomenda-se rifampicina, 20 mg/kg, até a dose máxima de 600 mg/d, durante 4 dias.

5.9 IMUNIZAÇÃO ATIVA

É muito importante que se obtenham informações sobre formas de prevenção de meningites. Por esse motivo, seguem alguns dados, principalmente diante das mudanças recentes no Calendário Básico de Vacinação Brasileiro, com a inclusão de 2 vacinas novas, contra pneumococo e contra meningococo.

Nos últimos anos, diversas vacinas impactaram diretamente na diminuição das meningites bacterianas. A primeira vacina a diminuir essa incidência foi a feita na rede pública contra *Haemophilus*, desde o início da década de 1990. Isso implicou acentuada diminuição dos casos, tornando a doença rara em crianças e adolescentes, com alguns poucos casos em adultos não imunizados.

Há diversas vacinas contra pneumococo à disposição e muito se discute sobre a proteção para cepas de *S. pneumoniae* que cobririam mais infecções pulmonares, em otites ou em meninges por essa bactéria. Na rede pública, a vacina não estava disponível, e a única realizada nos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs) era a pneumo-23 para pacientes com maior risco de infecção pulmonar e com pouca proteção para meningites por *Streptococcus*.

Na rede privada, existe a vacina conjugada ACWY, que protege contra as meningites meningocócicas pelos sorotipos A, C, W135 e Y. Na rede pública, também em 2011, entrou em vigor a vacina conjugada contra meningococo C, o que deve mudar o perfil de aparecimento de meningites em nossa população. Em 2016, foi incluída a vacina contra meningite por meningococo B, única que não existia até então, só disponibilizada na rede privada. O Quadro 5.9 mostra as vacinas existentes na profilaxia das meningites principais.

Quadro 5.9 - Principais vacinas contra agentes etiológicos da meningite

| Vacinas | Protegem contra | Momentos para realização | Rede |
|---|--|--------------------------|---------|
| Hemófilo (HIB) | <i>H. influenzae</i> | 2, 4 e 6 meses | Pública |
| Meningococo C | <i>N. meningitidis</i> sorogrupo C | 3 e 5 meses | Pública |
| Pneumococo 10-valente (apesar de ter alguma proteção contra meningites, o objetivo da vacina é diminuir infecção de vias aéreas inferiores) | <i>S. pneumoniae</i> | 2, 4 e 6 meses | Pública |
| Quadrivalente contra meningite (ACWY) | <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, W135 e Y | 3, 5, 7 e 12 meses | Privada |
| Meningococo B | <i>N. meningitidis</i> sorogrupo B | 3, 5 e 7 meses | Privada |

Infecções **graves** do SNC com **mortalidade** muito alta. Você sabe diferenciar as **características** principais?

é essencial conhecer as principais diferenças entre as meningites, principalmente as bacterianas, nas quais há aumento de neutrófilos e celularidade com glicose baixa, e as virais, nas quais há predomínio de linfócitos em celularidade não tão aumentada e com glicose normal.

MONONUCLEOSE

Carolina dos Santos Lázari

Durval A. G. Costa



Síndromes *mono-likes*: como **identificar** Epstein- Barr quando **causador**?

6.1 CARACTERIZAÇÃO

A síndrome da mononucleose infecciosa é uma doença aguda, em geral de curso benigno e autolimitado, frequente em adolescentes e adultos jovens. É causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e adquirida por meio de contato com indivíduos infectados, principalmente por meio de gotículas, por contato direto com a saliva ou não. Como a saliva é muito rica em vírus, a doença também é conhecida como a “doença do beijo”.

6.2 EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo EBV normalmente é adquirida na infância; 90% da população apresenta marcadores sorológicos de prevalência. Em pessoas que não adquiriram a doença na infância e o fazem após a primeira década de vida, há mais sintomas.

A transmissão é feita, sobretudo, pelo contato íntimo de secreções de indivíduos suscetíveis com portadores assintomáticos. Geralmente, a classe economicamente mais baixa adquire com maior frequência a infecção ainda na primeira infância, e classes econômicas mais elevadas, a partir da adolescência. Em adolescentes, o contato mais

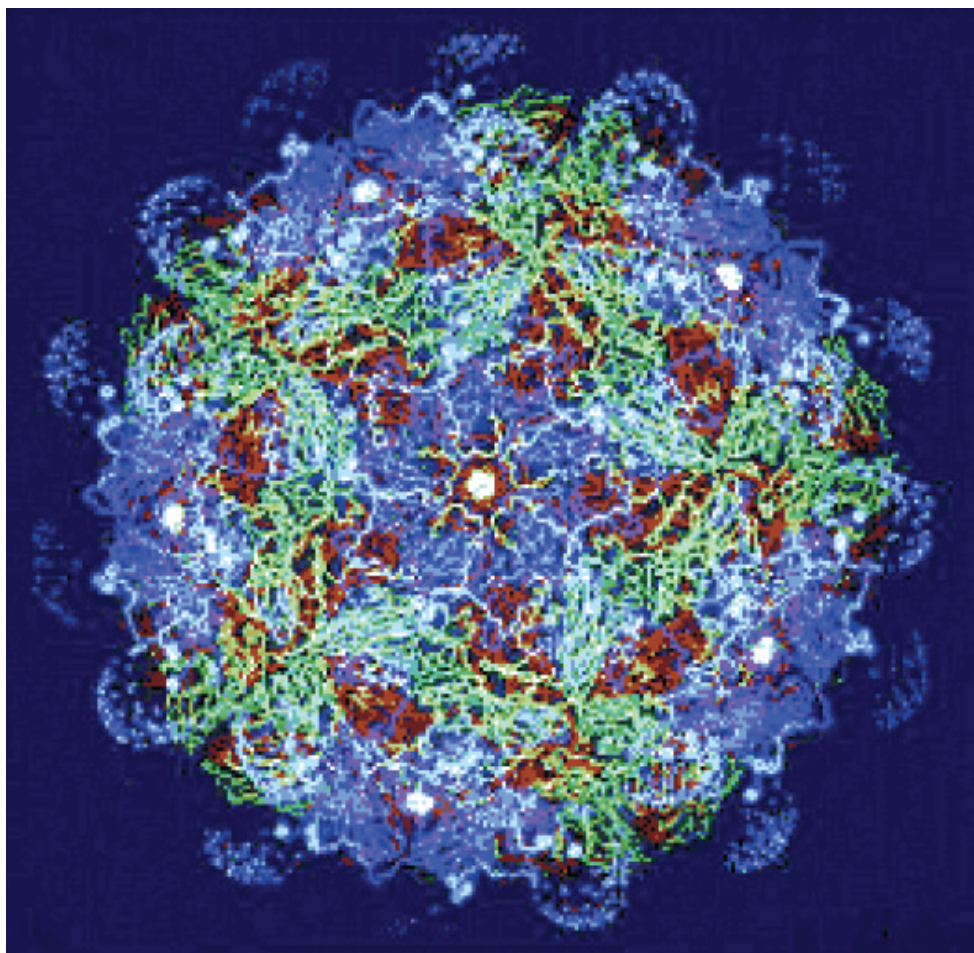
frequente é por meio do beijo – na saliva –, daí ser chamada de “doença do beijo”.

6.3 VIROLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O EBV, ou HHV-4, pertence à família dos herpes-vírus e, como os demais membros dessa família, tem seu genoma constituído por uma molécula de DNA de dupla fita, contido em um núcleo capsídeo icosaédrico, circundado por um envelope lipoproteico.

A infecção primária pelo EBV resulta da exposição a secreções orais de soropositivos por meio do beijo, do compartilhamento de comida e utensílios e de outras formas de contato íntimo.

Figura 6.1 - Vírus Epstein-Barr à microscopia eletrônica



Fonte: site da American Society of Nephrology.

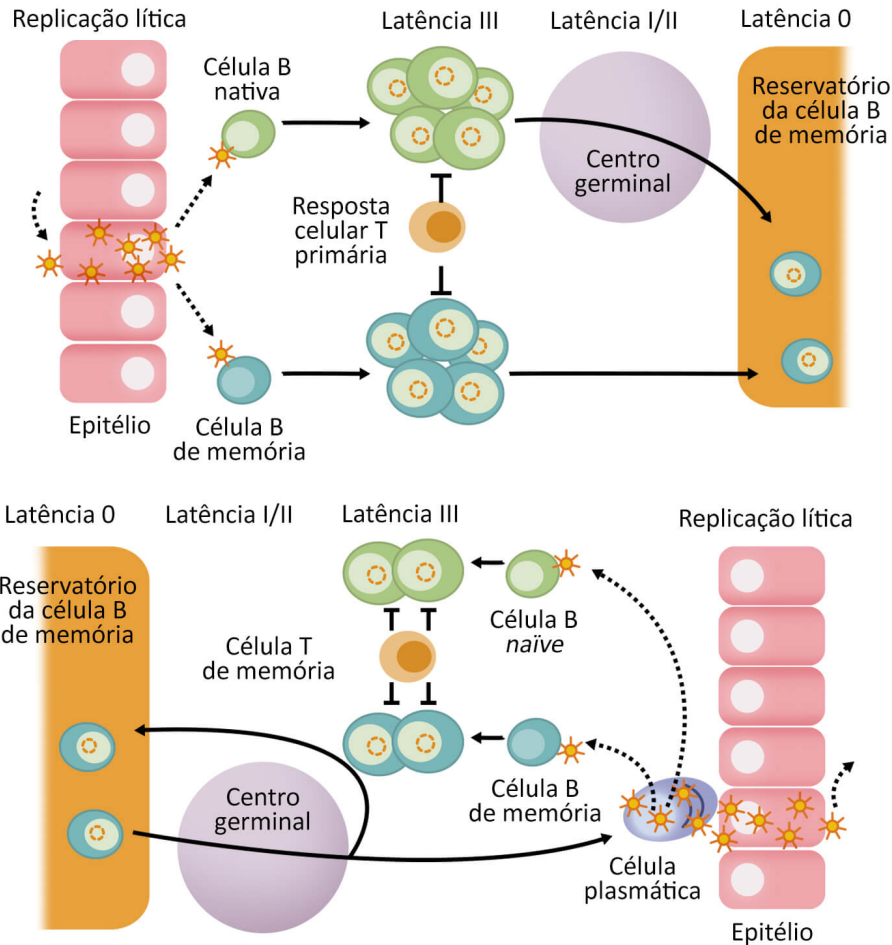
A infecção primária pelo EBV resulta da exposição a secreções orais de soropositivos por meio do beijo, do compartilhamento de comida e utensílios e de outras formas de contato íntimo. A aquisição do vírus por essa via permite a invasão das células epiteliais orofaríngeas, onde se inicia a primeira fase de replicação ativa do vírus, seguida por infecção dos linfócitos B, seu alvo principal. Essa infecção desencadeia uma intensa resposta celular citotóxica T-mediada, o que explica o surgimento de linfócitos atípicos em sangue periférico característico da primoinfecção pelo EBV. Tal resposta consegue eliminar a grande maioria das células infectadas; entretanto, uma pequena porção delas permanece viável, servindo de reservatório para que o vírus persista latente por toda a vida do indivíduo. Essa capacidade de latência ao longo de toda a vida do

hospedeiro é uma característica comum a todos os vírus da família *Herpesviridae*.

A infecção latente passa por períodos de reativação, em que o vírus volta a se replicar ativamente. Embora seja assintomática, a fase de reativação tem importância epidemiológica, uma vez que a replicação viral é suficiente para a eliminação de partículas infectantes na saliva a ponto de o portador tornar-se fonte de transmissão. As reativações ocorrem em pessoas saudáveis, mas são mais frequentes e intensas em imunodeprimidos.

Os linfócitos B infectados entram em um estado de proliferação contínua, denominado transformação ou imortalização, uma vez que essas células são capazes de se multiplicar indefinidamente, aumentando rapidamente a população de células que contêm o genoma do EBV integrado a seu DNA. Na presença de imunidade íntegra, os clones infectados são prontamente eliminados da corrente sanguínea. Por outro lado, situações variadas de imunodepressão podem permitir a sobrevivência dessas células e induzir doenças linfoproliferativas. Mesmo quando não há uma causa identificável de imunossupressão, as propriedades do EBV sobre o ciclo celular, em interação com fatores genéticos e ambientais, podem acarretar malignização, o que explica a capacidade oncogênica desse vírus mesmo em hospedeiros imunocompetentes.

Figura 6.2 - Fisiopatologia do vírus Epstein-Barr



Legenda: em (A), ocorre a primoinfecção com o estímulo de células de memória como qualquer outro vírus que as produz; em (B), o motivo de o vírus ter característica tão especial: assim como alguns outros vírus da família Herpes, o Epstein-Barr produz infecção persistente com latência, levando a alteração e fadiga celular de memória.

6.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo EBV induz uma ampla variedade de manifestações clínicas em seres humanos. A doença aguda que classicamente acompanha a primoinfecção é caracterizada clinicamente por febre, dor de garganta e linfadenopatia; sorologicamente, por surgimento transitório de anticorpos heterófilos, e, a seguir, anticorpos específicos anti-EBV; hematologicamente por linfocitose constituída, em parte, por linfócitos atípicos.

O quadro clínico está relacionado à idade da aquisição da infecção. Em crianças, a infecção primária raramente é sintomática; no entanto, quando ocorrem manifestações, é mais frequente a presença de *rash* cutâneo, neutropenia e pneumonite do que em pessoas mais velhas. Em adolescentes, a frequência de síndrome clínica é maior. Já em adultos e idosos, não é comum esse diagnóstico devido à imunidade prévia; quando ocorre, entretanto, os sinais e sintomas são bastante semelhantes aos encontrados em adolescentes.

A doença aguda que classicamente acompanha a primoinfecção é caracterizada clinicamente por febre, dor de garganta e linfadenopatia.

Figura 6.3 - *Rash* cutâneo, uma característica comum nas infecções por Epstein-Barr em crianças



O período de incubação varia entre 30 e 50 dias, desde a aquisição do vírus até o surgimento dos sintomas. A maioria dos casos manifesta-se pela tríade clássica composta de febre, dor de garganta e

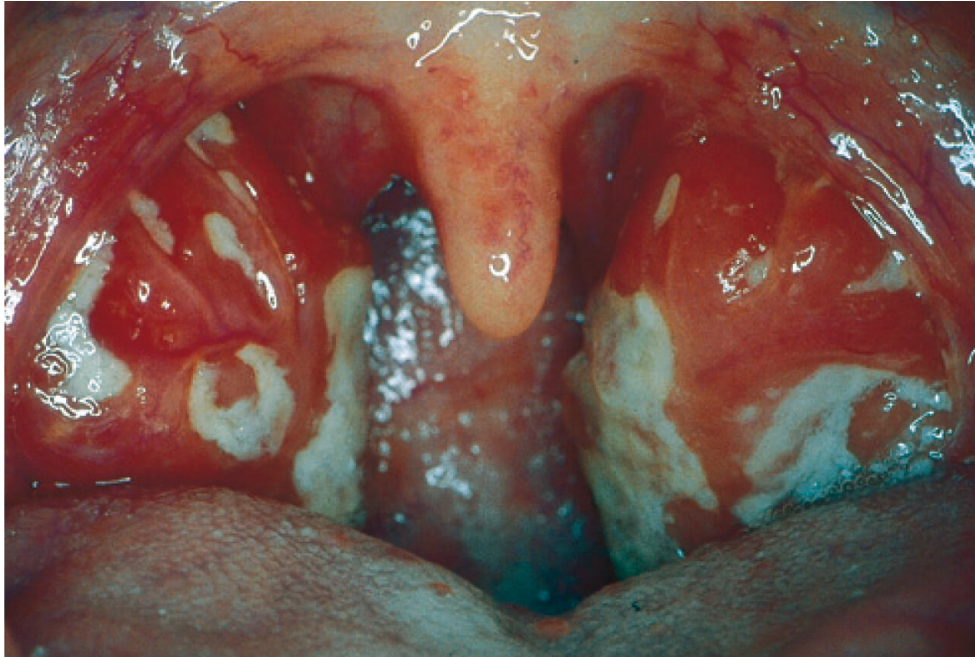
linfadenopatia, que podem aparecer subitamente, mas em geral são precedidos em vários dias por sintomas prodrômicos como sudorese, calafrios, inapetência e mal-estar. São relatados, ainda, cefaleia, mialgia e desconforto abdominal.

Ao exame físico, a febre está presente em mais de 90% dos casos de mononucleose e ocorre preferencialmente à tarde. O exantema cutâneo é característico, em geral macular, mas está presente em apenas 5% dos pacientes. Pode ocorrer também edema periorbital.

A administração de amoxicilina ou ampicilina em pacientes com mononucleose induz o surgimento de um *rash* maculopapular pruriginoso em 90 a 100% das vezes, simulando um quadro alérgico, que persiste mesmo após a suspensão do medicamento.

O aumento das tonsilas palatinas (amígdalas) é bastante comum, acompanhado por hiperemia da orofaringe e, em um terço dos casos, exsudato faringoamigdaliano característico. Eventualmente, pode haver petéquias na transição entre o palato duro e o palato mole. O padrão de amigdalite pseudomembranosa geralmente é confundido com amigdalite bacteriana; além disso, o exsudato é típico na infecção pelo EBV. O uso de antibióticos para tratamento errôneo de infecção bacteriana pode levar a quadro de *rash* se forem usadas penicilinas.

Figura 6.4 - Amigdalite pseudomembranosa



A linfadenopatia cervical – geralmente simétrica – está presente em 80 a 90% dos casos. Com a mesma frequência, ocorrem linfadenomegalias posteriores e submandibulares, podendo aparecer gânglios aumentados também nas axilas e regiões inguinais. Os nódulos são móveis, fibroelásticos e levemente dolorosos à palpação.

Habitualmente não são encontradas alterações no exame cardiopulmonar. O exame abdominal pode detectar hepatomegalia em 10 a 15%, ocasionalmente acompanhada por icterícia. A esplenomegalia é encontrada em metade dos casos, atingindo tamanho máximo na segunda semana de sintomas, com regressão espontânea nos próximos 7 a 10 dias. São raros os sinais e sintomas de envolvimento neurológico.

A maior parte dos casos de mononucleose evolui com resolução espontânea depois de um período entre 2 e 3 semanas. A dor de garganta atinge sua máxima intensidade do terceiro ao quinto dia e, a seguir, melhora gradualmente até desaparecer por volta do décimo dia. A febre pode persistir por 10 a 14 dias. O sintoma que leva mais tempo para ceder é a prostração. Mesmo após a resolução de todos os

demais sintomas, o paciente pode sentir mal-estar por muito tempo, alternando períodos assintomáticos com momentos de fadiga.

Quadro 6.1 - Manifestações da mononucleose infecciosa induzida por Epstein-Barr

| | |
|----------------------|--|
| Clínicas | Febre Dor de garganta Linfadenopatia |
| Hematológicas | Mais de 50% de células mononucleares Mais de 10% de linfócitos atípicos |
| Sorológicas | Surgimento transitório de anticorpos heterófilos Surgimento e persistência de anticorpos anti-EBV específicos |

Quadro 6.2 - Sinais e sintomas mais frequentes da mononucleose infecciosa, em ordem decrescente

| Sintomas | Porcentagem |
|-----------------|--------------------|
| Dor de garganta | 82 |
| Mal-estar | 57 |
| Cefaleia | 51 |
| Inapetência | 21 |
| Mialgia | 20 |
| Calafrios | 16 |

| Náusea | 12 |
|-----------------------|-------------|
| Desconforto abdominal | 9 |
| Tosse | 5 |
| Vômitos | 5 |
| Artralgias | 2 |
| Sinais | Porcentagem |
| Linfadenopatia | 94 |
| Faringite | 84 |
| Febre | 76 |
| Esplenomegalia | 52 |
| Hepatomegalia | 12 |
| Enantema palatal | 11 |
| Exantema | 10 |
| Icterícia | 9 |

6.5 COMPLICAÇÕES

A anemia hemolítica autoimune ocorre de 0,5 a 3% dos casos de mononucleose infecciosa. São detectadas crioglobulinas da classe IgM em cerca de 75%. A hemólise torna-se clinicamente aparente por volta da segunda ou terceira semana de doença e pode persistir por um período de 1 a 2 meses. A plaquetopenia leve é comum na mononucleose e pode acometer até 50% dos pacientes sem complicações. A plaquetopenia grave é rara, mas já foram relatados casos que cursaram com hemorragias fatais. O mecanismo parece ser a destruição periférica imunomediada, o que explica a melhora com corticosteroides; por outro lado, em casos corticorrefratários, a esplenectomia pode estar indicada. A neutropenia também aparece com frequência na ausência de complicações e, geralmente, é leve e limitada, embora tenham sido descritos casos esporádicos de pneumonia e sepse bacterianas.

A ruptura esplênica é uma complicação rara, porém muito grave. Justifica-se pelo grande infiltrado linfomonocitário em todos os compartimentos do baço, provocando rápido aumento do órgão, o que predispõe à ruptura. O pico de incidência ocorre na segunda semana de doença. Apesar de sua raridade, esse evento sempre deve ser suspeitado quando ocorrer dor abdominal importante no contexto da mononucleose, especialmente se acompanhada por queda do hematócrito e sinais de instabilidade hemodinâmica. Indivíduos com diagnóstico de mononucleose devem ser orientados a evitar atividades esportivas por pelo menos 1 mês, pois o trauma abdominal pode precipitar ruptura esplênica.

O EBV pode provocar uma encefalite no momento da infecção aguda, o que ocorre em menos de 1% dos casos. As alterações hematológicas típicas podem estar ausentes e os anticorpos específicos podem surgir de modo mais tardio, o que dificulta o diagnóstico. O quadro neurológico se estabelece de maneira abrupta e pode ser grave e progressivo, mas, em mais de 85% dos casos, evolui com resolução completa, sem sequelas. A síndrome mais comum é relacionada à cerebelite – com incoordenação, alterações de equilíbrio e marcha, ataxia –, porém também estão presentes sinais de meningoencefalite, com cefaleia e alterações do nível de consciência. As alterações líquóricas são discretas, compatíveis com meningite

linfomonocitária. A contagem de células não excede 200/mm³, a hiperproteïnorrquia é leve e a glicorraquia é normal. Em crianças, pode ocorrer a síndrome de Guillain-Barré como resposta tardia à infecção por EBV. Por sorte, as complicações são raras.

Além da capacidade oncogênica amplamente documentada do EBV, tem sido descrita sua atuação como fator desencadeante de fenômenos imunológicos que evoluem com doenças autoimunes.

Para se ter uma ideia da importância do EBV na causa de algumas doenças crônicas, o tratamento delas ou mesmo o desenvolvimento de tratamentos passa pela inativação do EBV quiescente. Isso ocorre, por exemplo, na esclerose múltipla, com inativação viral. As entidades relacionadas à infecção crônica pelo EBV estão enumeradas no Quadro 6.3. Os fenômenos imunológicos se relacionam, ainda, a fenômenos coagulatórios. A púrpura trombocitopênica trombótica pode desencadear-se após infecção por EBV devido à inflamação persistente causada pelo vírus.

Quadro 6.3 - Doenças crônicas relacionadas ao Epstein-Barr

| | |
|----------------------------|---|
| Doenças neoplásicas | Linfo-histiocitose hemofagocítica associada ao EBV Doença linfoproliferativa pós-transplante Linfoma de Burkitt Linfoma de Hodgkin Carcinoma nasofaríngeo Linfoma T e NK nasal Granulomatose linfomatoide Linfoma de efusão primária relacionado ao EBV Linfoma primário do sistema nervoso central |
| Doenças autoimunes | Lúpus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide Esclerose múltipla |

Quadro 6.4 - Doenças malignas associadas ao Epstein-Barr

| Doenças malignas | Associação ao EBV | População em risco | Cofatores |
|---|---|---|--|
| Doença linfoproliferativa | 90% | Transplantados | Imunossupressão |
| Linfoma primário do sistema nervoso central | 100% | AIDS com CD4 muito baixo | Imunossupressão |
| Linfoma de Hodgkin | Em torno de 50% | Crianças (países pobres) Adultos (países ocidentais) | Desconhecidos |
| Carcinoma nasofaríngeo | 100% (indiferenciado) 30 a 100% (escamoso) | Chineses (sul) | Predisposição genética Fatores de dieta |
| Linfoma de Burkitt | > 90% (endêmicos) Em torno de 20% (esporádicos) Em torno de 40% (HIV) | Crianças africanas HIV positivo (independentemente do CD4) | Translocações gênicas Malária |

6.6 DIAGNÓSTICO

A mononucleose é diagnosticada com base no quadro clínico e em exames laboratoriais, que frequentemente apresentam linfocitose – podendo ter linfócitos atípicos, inclusive –, neutropenia, presença de anticorpos IgM anti-VCA e aumento de enzimas hepáticas.

6.6.1 Achados hematológicos

O principal achado no hemograma é a linfocitose absoluta e relativa, encontrada em 70% dos casos. O pico ocorre entre a segunda e a terceira semana de doença, fase em que os linfócitos e monócitos chegam a representar 60 a 70% da contagem global de leucócitos. A presença de linfócitos atípicos é característica da mononucleose infecciosa e pode chegar a 30% do número de linfócitos, porém não são patognomônicos da doença, uma vez que podem ser encontrados em outras infecções, como citomegalovírus, HIV, rubéola, toxoplasmose, hepatites virais agudas etc.

Pode ser encontrada neutropenia absoluta e relativa em 60 a 90% dos casos, geralmente leve e autolimitada. A plaquetopenia também é comum e pode estar presente em até 50% dos pacientes, porém contagens muito baixas de plaquetas com risco de sangramento espontâneo são raras.

6.6.2 Diagnóstico sorológico

Apesar da descrição de anticorpos heterófilos (Paul-Bunnell), estes são transitórios e inespecíficos e o diagnóstico de mononucleose infecciosa deve ser feito por meio de ensaios sorológicos específicos para o EBV. Cerca de 10% dos casos têm anticorpos heterófilos negativos. Durante a infecção, são formados anticorpos específicos contra proteínas estruturais (antígenos EBV-capsídeo – VCAs), contra proteínas não estruturais expressas durante a replicação viral (antígenos precoces do EBV – EAs) e contra proteínas nucleares expressas durante a infecção latente (antígenos nucleares do EBV – EBNA). O diagnóstico de infecção aguda é firmado na presença de IgM anti-VCA. A IgG específica surge em seguida e permanece positiva como marcador de infecção latente por toda a vida.

#IMPORTANTE

O diagnóstico sorológico é a principal medida para detectar casos de mononucleose. Convém utilizar as sorologias IgM e IgG como preferenciais, esperando IgM positiva em caso agudo.

6.6.3 Outras alterações laboratoriais

As enzimas hepáticas estarão alteradas em quase todos os casos de mononucleose infecciosa. A elevação é leve, geralmente de 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade. Pode haver elevação de bilirrubinas, porém a icterícia ocorre em menos de 5% dos casos. As alterações são máximas na segunda semana de doença e regridem gradualmente ao longo da terceira e da quarta semana.

6.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este é um ponto muito importante, exatamente pela similaridade entre várias doenças. Deve-se sempre lembrar todas as doenças que são semelhantes e solicitar a confirmação laboratorial na dúvida. O Quadro 6.5 ajuda a lembrar algumas dessas diferenças em relação ao EBV.

Quadro 6.5 - Diagnóstico diferencial da mononucleose infecciosa

| Doenças | Características | Confirmação |
|------------------|--|---|
| HIV agudo | História de relação sexual sem preservativo nos últimos 30 dias Quadro persistente de febre e exantema em até 50% dos casos | Carga viral HIV, já que, geralmente, o ELISA é negativo na fase inicial |
| Toxoplasmose | Avaliação dos gânglios Não costumam ocorrer lesões na orofaringe | Sorologia IgM; lembrar-se de que pode levar até 10 dias para positivação após a apresentação dos sintomas |
| Citomegalovírus | <i>Rash</i> importante Parte hepática mais inflamada | Sorologia IgM |
| Rubéola | Apenas lesões na pele e poucos sintomas na orofaringe | Sorologia IgM |
| Hepatites virais | Poucas lesões na pele e parte hepática mais importante | Sorologias |
| Sífilis | Lesões de pele apenas na forma secundária nas palmas das mãos e nas plantas dos pés Prurido é o mais importante É incomum febre ou dor em garganta | VDRL e FTA-ABS |

6.8 TRATAMENTO

O tratamento da mononucleose infecciosa consiste em suporte clínico e medicação sintomática, uma vez que 95% dos pacientes se recuperam sem a necessidade de qualquer intervenção específica. Deve-se recomendar a diminuição das atividades cotidianas conforme a tolerância do indivíduo, uma vez que a prostração e a fadiga podem ser bastante limitantes. O uso de analgésicos comuns é necessário na maior parte das vezes, e os anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis para o alívio da dor de garganta, e não há benefícios no uso de antivirais. Deve-se restringir os exercícios físicos na presença de esplenomegalia, sobretudo os de contato e impacto, para prevenir a ruptura traumática do baço, predisposta pelo aumento do órgão.

O uso incorreto de antibióticos, especialmente as penicilinas, para o tratamento da tonsilite, que é confundida com a bacteriana, pode piorar o *rash*. A anamnese demonstrará que, após uso de antibióticos, além de não haver melhora do pus na tonsila, haverá o aparecimento ou piora do *rash* morbiliforme.

#IMPORTANTE

O uso de analgésicos comuns é necessário na maior parte das vezes, e os anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis para o alívio da dor de garganta; não há benefícios no uso de antivirais.

Síndromes mono-likes: como **identificar** Epstein- Barr quando **causador**?

Febre, dor de garganta e linfonomegalia são as principais características do Epstein-Barr. Lembre-se que outras TORCH não causam exsudato com dor de garganta.

TOXOPLASMOSE

Carolina dos Santos Lázari

Durval A. G. Costa



Toxoplasmose é doença **autolimitada**, mas pode **complicar** em algumas situações. Você sabe **quais** são elas?

7.1 CARACTERIZAÇÃO

A toxoplasmose é uma doença sistêmica causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Apesar de a infecção por esse parasita ser altamente prevalente em todo o mundo, a incidência de manifestações clínicas é baixa, com habitual ocorrência no momento da infecção aguda, de caráter benigno e autolimitado. Entretanto, a doença pode ser grave em indivíduos imunodeprimidos e em crianças que adquirem a infecção por transmissão materno-fetal.

7.2 ETIOLOGIA E TRANSMISSÃO

O *T. gondii* é um protozoário coccídeo que parasita felídeos como hospedeiro definitivo, mas pode causar infecção em humanos, que desempenham o papel de hospedeiros intermediários. As formas evolutivas mais importantes no ciclo do parasita são os oocistos, os taquizoítos e os bradizoítos.

Os oocistos são as formas de resistência eliminadas no ambiente pelos felinos juntamente com as fezes, podendo ser ingeridos pelo homem. Os taquizoítos são as formas capazes de se multiplicar rapidamente no ser humano, presentes na infecção ativa, seja na corrente sanguínea durante a infecção primária, seja nos tecidos, na doença de reativação. Já os bradizoítos se reproduzem lentamente no interior de cistos teciduais. Sua importância reside no fato de servirem como fonte de infecção para o homem quando ingeridos na carne crua ou malcozida de animais infectados – sobretudo porcos e carneiros. Além disso, também podem estar presentes em tecidos humanos – principalmente músculos, retina e Sistema Nervoso Central (SNC) –, formando cistos que podem dar origem à doença por reativação.

Figura 7.1 - Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*

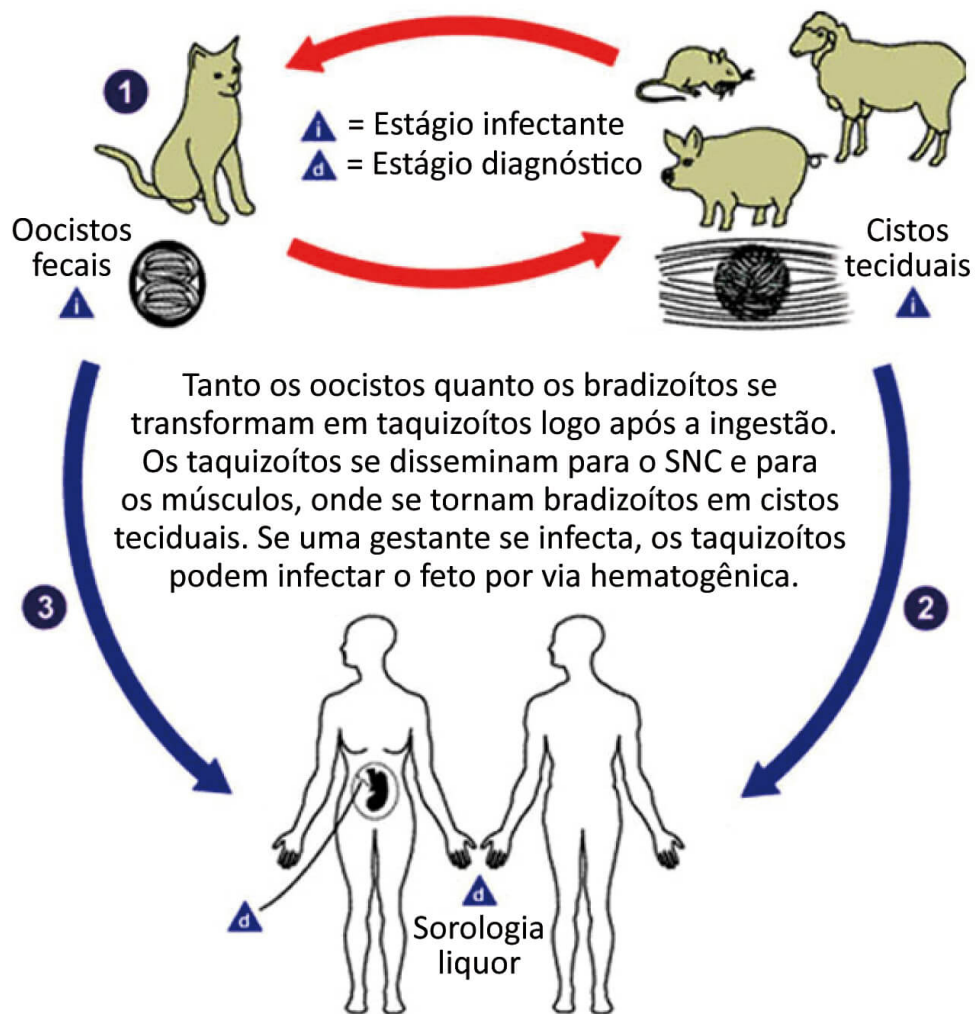
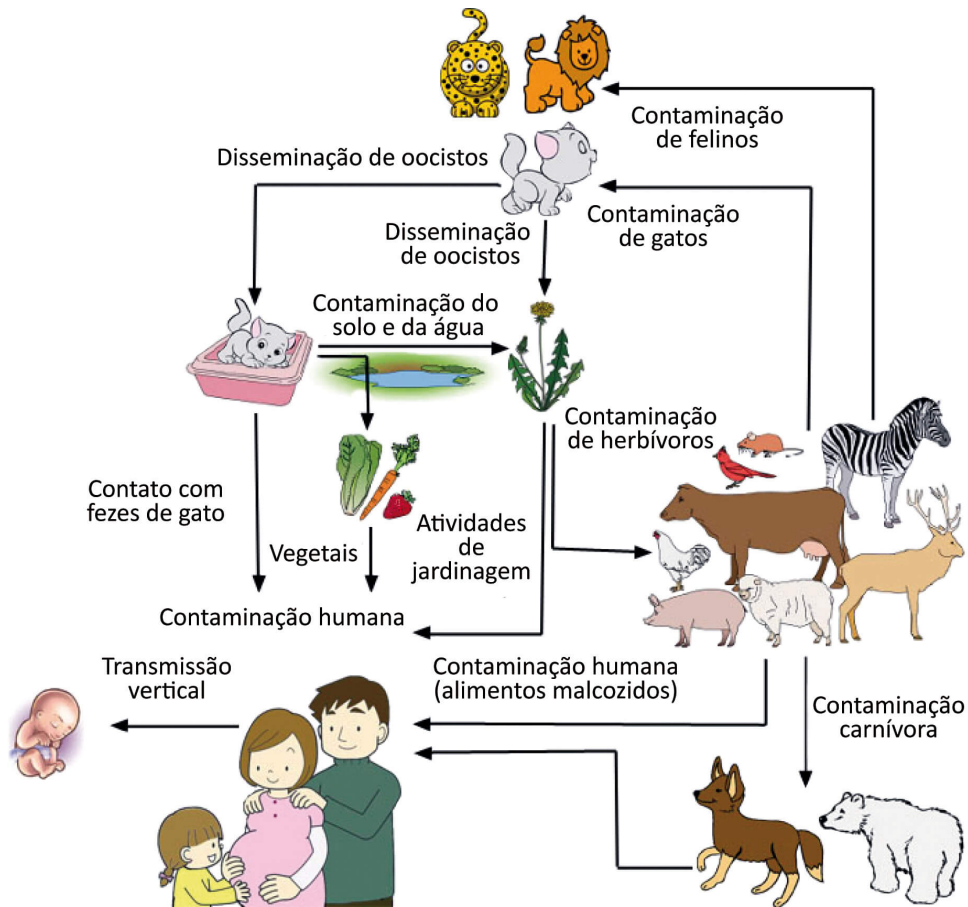


Figura 7.2 - Ciclo de transmissão da toxoplasmose



Fonte: adaptado de Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis, 2012.

7.3 IMUNOCOMPETENTES

Na maior parte dos casos, a toxoplasmose manifesta-se com linfadenopatia cervical sem outros sintomas associados, mas podem ocorrer também febre, mal-estar, sudorese, dor de garganta, hepatoesplenomegalia e exantema maculopapular. Embora a cadeia cervical seja a mais frequentemente acometida, linfonodos de qualquer região anatômica podem estar aumentados. À palpação, têm dimensão de até 3 cm, habitualmente não são dolorosos e apresentam consistência fibroelástica e sem flutuação. Eventualmente, podem ser discretamente dolorosos. Esse quadro clínico, juntamente com a possibilidade de linfócitos atípicos no sangue periférico, torna a toxoplasmose um dos diagnósticos diferenciais das síndromes *mono-like*. Em geral, a atipia linfocitária

ocorre em menor proporção nessa doença do que na mononucleose infecciosa e na infecção aguda por citomegalovírus.

Estima-se que a toxoplasmose cause de 3 a 7% das linfadenomegalias agudas. A seguir, estão enumerados os principais diagnósticos diferenciais das linfadenomegalias. As etiologias não infecciosas, assim como a tuberculose, tendem a ter curso de subagudo a crônico. São diagnósticos diferenciais de linfadenomegalias:

1. Mononucleose infecciosa – vírus Epstein-Barr;
2. Infecção aguda por citomegalovírus;
3. Toxoplasmose aguda;
4. Infecção aguda por herpes-vírus tipo 6;
5. Síndrome da arranhadura do gato;
6. Tuberculose;
7. Tularemia;
8. Linfoma de Hodgkin;
9. Linfoma não Hodgkin;
10. Leucemia;
11. Sarcoidose;
12. Carcinoma metastático.

No indivíduo imunocompetente, a toxoplasmose costuma ter curso benigno e autolimitado, bem como prevalência de até 70% de sorologias com IgG positiva no Brasil. Os sintomas agudos desaparecem em algumas semanas, embora a linfadenopatia possa persistir por meses. Raramente ocorrem complicações na fase aguda, como miocardite, pneumonite, hepatite ou encefalite. Apesar de ser mais frequente como doença de reativação, a coriorretinite pode ocorrer ainda durante a fase aguda como consequência da infecção primária.

A toxoplasmose costuma ter curso benigno e autolimitado, bem como prevalência de até 70% de sorologias com IgG positiva no Brasil.

A miocardite por *Toxoplasma* decorrente da infecção aguda é rara, mas pode acontecer como manifestação isolada ou parte de um quadro disseminado. Os sintomas incluem arritmias, pericardite e, nos casos mais graves, insuficiência cardíaca.

7.4 IMUNOSSUPRIMIDOS

Ao contrário do comumente observado em imunocompetentes, a toxoplasmose em imunodeprimidos por infecção aguda ou reativação pode gerar quadros graves e potencialmente fatais. Essa situação é possível em transplantados de órgãos sólidos, de células-tronco hematopoéticas, em pacientes com AIDS e usuários de terapia imunossupressora, como corticosteroide, moduladores ou anticorpos monoclonais anti-TNF.

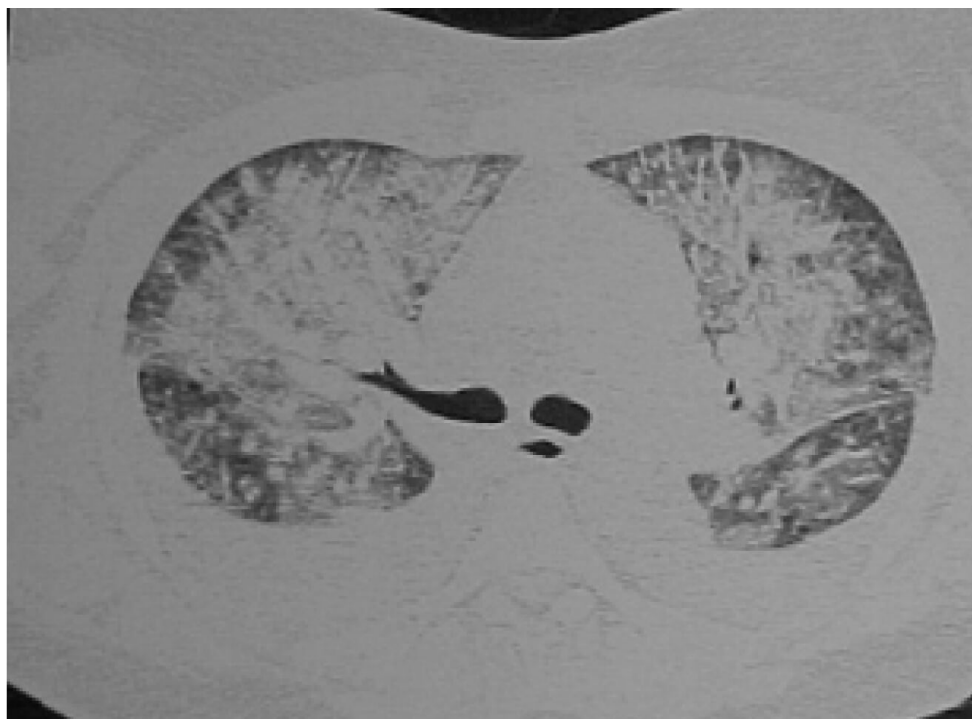
Na população com comprometimento da imunidade, a toxoplasmose pode se manifestar de diversos modos, desde febre de origem indeterminada até quadros graves com envolvimento orgânico. Nesse contexto, destacam-se a encefalite, a pneumonite e a miocardite. A doença disseminada com envolvimento de múltiplos órgãos é rara. A mortalidade aproxima-se de 100% se não for instituída terapia adequada.

Em transplantados de órgão sólido, é mais frequente que a doença derive de infecção primária transmitida pelo próprio órgão transplantado no contexto de doador positivo e receptor negativo (D+/R-). Já em transplantados de células-tronco hematopoéticas e pacientes com AIDS, a origem mais usual da doença é a reativação de cistos teciduais relacionados à infecção pregressa adquirida por vias habituais. As formas clínicas preferenciais variam conforme o tipo de imunossupressão envolvida.

Entre os transplantes de órgãos sólidos, destacam-se o cardíaco e o renal como fatores de risco para toxoplasmose. No transplantado de coração, a apresentação clínica mais frequente é a miocardite, que ocorre nos casos de D+/R-. O processo pode simular a rejeição do enxerto, situação na qual a confirmação pode depender de biópsia

endomiocárdica dada a possibilidade de atraso da soroconversão em indivíduos imunodeprimidos, dificultando o diagnóstico sorológico. Já no transplantado de fígado, embora seja mais rara, a doença habitualmente é mais grave e pode ter origem na infecção primária a partir do enxerto ou na reativação de infecção pregressa. O primeiro sintoma, em geral, é a febre, mas frequentemente o quadro evolui para pneumonite, meningoencefalite e até envolvimento de múltiplos órgãos, e o óbito é o desfecho mais comum. O uso rotineiro de sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) para a profilaxia de pneumocistose pode prevenir o desenvolvimento de toxoplasmose aguda no contexto de transplantes de órgãos sólidos.

Figura 7.3 - Pneumonite por toxoplasmose em paciente imunocompetente



Nota: em imunodeprimidos, é causa frequente de padrão intersticial pulmonar, e o diagnóstico diferencial de toxoplasmose pulmonar deve ser sempre lembrado. Em imunocompetentes, há descrições de pneumonites apenas em surtos localizados, sendo raras isoladamente.

Fonte: Toxoplasmose pulmonar: ocorrência em adulto imunocompetente, 2003.

A incidência de toxoplasmose após o transplante de células-tronco hematopoéticas é mais baixa em relação ao transplante de órgãos

sólidos. O número relativamente baixo de casos se deve, provavelmente, ao uso de profilaxia com SMX-TMP na maioria dos centros. A apresentação clínica mais comum é febre acompanhada por pneumonite e/ou meningoencefalite. Podem ocorrer casos de doença disseminada, situação em que o óbito é muito frequente. A reativação de toxoplasmose tende a ocorrer nos primeiros 6 meses após o transplante, especialmente nos primeiros 30 a 90 dias, contudo deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doença do enxerto contra o hospedeiro de estabelecimento tardio, isto é, depois de 6 meses a partir do transplante. Pode haver coriorretinite nesses pacientes, seja por reativação de uma lesão ocular prévia, seja compondo a doença disseminada.

7.5 PACIENTES COM AIDS

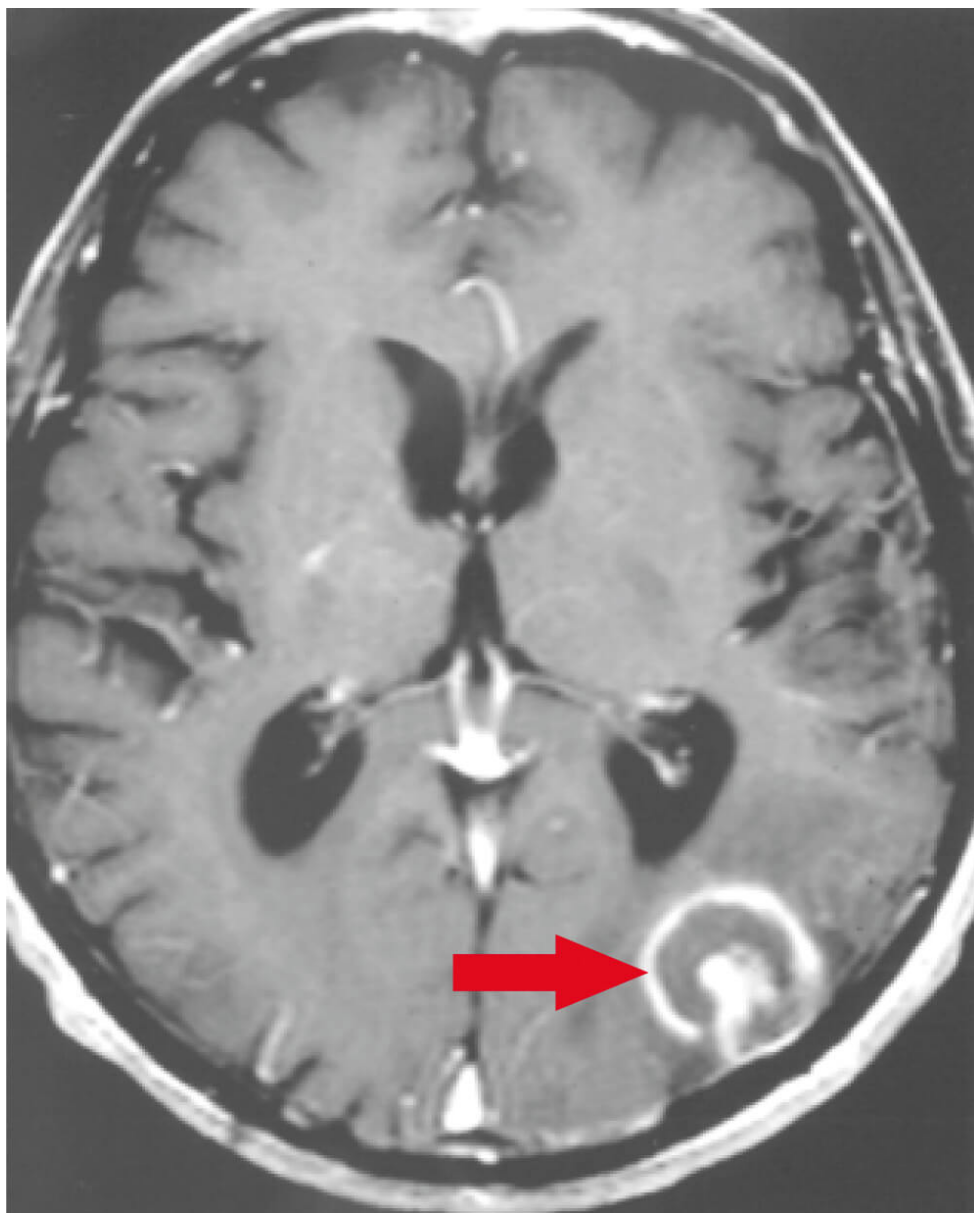
A toxoplasmose relacionada à imunodepressão avançada em pacientes com AIDS ocorre por reativação e acomete principalmente o SNC e a retina, com alguns relatos de pneumonite na literatura. A neurotoxoplasmose é a apresentação mais frequente, pois o acometimento da toxoplasmose no SNC é quase exclusivo do paciente com AIDS e raro em outras imunodepressões, consistindo na principal causa de lesão expansiva do SNC e de síndrome neurológica deficitária focal. Entretanto, sua incidência tem caído substancialmente com o advento da terapia antirretroviral de alta potência e da instituição universal de profilaxia com SMX-TMP para indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4 abaixo de 100 células/mm³.

Os sintomas da neurotoxoplasmose usualmente têm evolução subaguda. Embora o quadro possa se apresentar de formas variadas, a hemiparesia, acompanhada ou não por disartria, é o sinal inicial mais comum. Algumas situações podem acarretar estabelecimento abrupto, com convulsões e rebaixamento do nível de consciência, em geral decorrentes de hipertensão intracraniana – consequente do efeito de massa exercido pelas lesões e pelo edema perilesional – ou de hemorragia. Outros sinais clínicos correspondentes à topografia anatômica encefálica acometida incluem alterações

comportamentais, paralisias relacionadas a pares cranianos, alterações sensitivas, síndromes cerebelares, meningismo e distúrbios do movimento (síndromes extrapiramidais).

O diagnóstico é sugerido por exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética com contraste) que exibem lesões expansivas do SNC, com efeito de massa, habitualmente múltiplas e localizadas na região dos núcleos da base, com edema perilesional e reforço anelar de contraste.

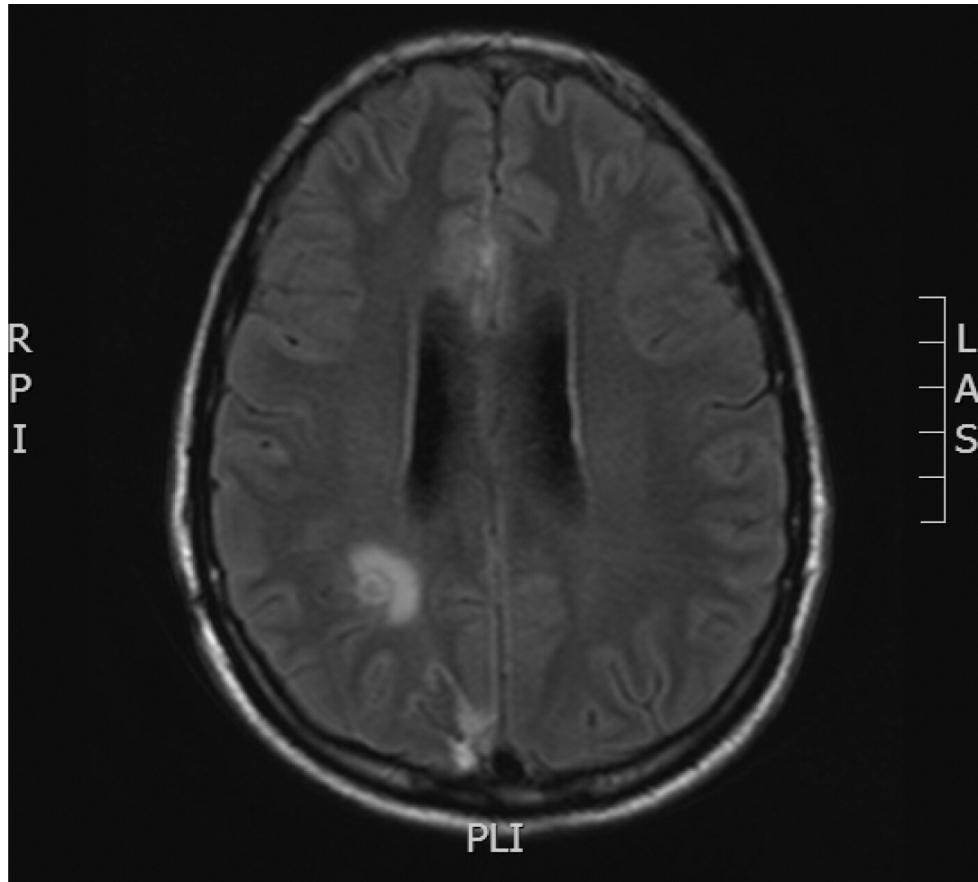
Figura 7.4 - Toxoplasmose cerebral em imagem de ressonância magnética



Legenda: a seta mostra o halo ao redor da lesão.

Fonte: adaptado de Diffusion-weighted MRI of cerebral *toxoplasma* abscess, 2003.

Figura 7.5 - Ressonância magnética com lesão sugestiva de toxoplasmose



As regiões mais comuns de apresentação de lesões por toxoplasmose são os gânglios da base e a região da cápsula interna. Ambas estão próximas ao terceiro ventrículo, em áreas essencialmente motoras, por isso o déficit focal é tão frequente. Note-se ainda que, nesse tipo de lesão, há um halo perilesional – sugestivo da cápsula – e região de perilesão (apresenta-se em branco na imagem), sugestiva de edema com isquemia, que pode ser transitória ou permanente pós-tratamento.

A coriorretinite por *Toxoplasma* é relativamente incomum em pacientes com AIDS. As manifestações clínicas principais são dor ocular e diminuição da acuidade visual. O exame de fundo de olho apresenta uma ou múltiplas lesões necrosantes, que podem ser uni ou bilaterais. É frequente a associação de vitreíte. Em mais de 60% dos casos, a lesão ocular está associada à lesão concomitante do SNC. O diagnóstico baseia-se nas características fundoscópicas e na resposta ao tratamento de prova.

7.6 TOXOPLASMOSE OCULAR EM IMUNOCOMPETENTES

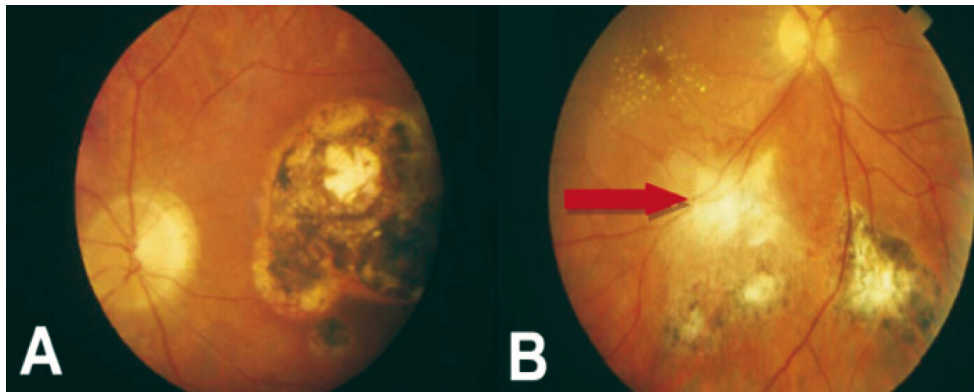
O *T. gondii* é o patógeno que mais frequentemente infecta a retina de imunocompetentes; no Brasil, causa em torno de 80% das uveítes posteriores. As lesões oculares podem resultar de infecção congênita ou adquirida, e a coriorretinite pode se manifestar tanto na fase aguda da doença quanto por reativação de lesões latentes. A transmissão materno-fetal tende a produzir lesões mais graves, bilaterais e com envolvimento da mácula. Em contrapartida, lesões que ocorrem durante a infecção aguda em adultos geralmente são unilaterais e periféricas, habitualmente poupando a mácula.

Os principais sintomas são embaçamento visual, escotomas, dor ocular, fotofobia e epífora. A progressão da doença pode acarretar déficit visual irreversível e glaucoma. Mesmo após a instituição do tratamento, é comum que a visão não seja recuperada completamente.

O paciente com coriorretinite por toxoplasmose não precisa ter IgM positiva no sangue, pois trata-se de uma reativação na maioria das vezes, mas necessariamente já deve ter tido a doença anteriormente (IgG positiva).

O diagnóstico é clínico, por meio do exame oftalmológico, que visualiza as lesões retinianas características com intensa vitreíte associada.

Figura 7.6 - Lesão ocular por toxoplasmose



Legenda: (A) lesão cicatricial de toxoplasmose ocular, típica de infecção congênita; (B) lesão ativa de toxoplasmose ocular (seta) associada a lesões cicatriciais.

7.7 TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A chance de transmissão é maior quando a mãe adquire a infecção no terceiro trimestre, contudo as consequências ao feto são mais graves quando a transmissão acontece no primeiro e no segundo trimestres.

A incidência e a gravidade da toxoplasmose congênita dependem da idade gestacional em que a mulher adquire a infecção primária. A chance de transmissão é maior quando a mãe adquire a infecção no terceiro trimestre, contudo as consequências ao feto são mais graves quando a transmissão acontece no primeiro e no segundo trimestres. Felizmente, o tratamento da gestante com espiramicina reduz o risco de transmissão em até 60%. Entretanto, 85% das crianças infectadas verticalmente manifestam alguma forma da doença caso não recebam tratamento.

As apresentações da doença materno-fetal pela toxoplasmose são:

1. Doença fetal caracterizada por malformações compatíveis com toxoplasmose, detectadas por ultrassonografia e/ou reação em cadeia polimerase (PCR) positiva para *T. gondii* no líquido amniótico;

2. Doença neonatal;
3. Doença leve ou grave que ocorre nos primeiros meses de vida;
4. Sequela ou recidiva de uma lesão na infância ou adolescência;
5. Doença subclínica.

Quadro 7.1 - Frequência de transmissão materno-fetal de toxoplasmose de acordo com a idade gestacional

| Idades gestacionais | Frequências |
|---------------------|-------------|
| Primeiro trimestre | 10 a 25% |
| Segundo trimestre | 30 a 54% |
| Terceiro trimestre | 60 a 65% |

As manifestações clínicas para o feto são variáveis. Nas formas graves, podem ocorrer coriorretinite, estrabismo, cegueira, epilepsia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, anemia, icterícia, púrpura trombocitopênica, encefalite, pneumonite, microcefalia, calcificações cerebrais difusas, hidrocefalia, entre outros, que, muitas vezes, são identificadas vários anos após o nascimento. É possível, ainda, não haver nenhuma sequela.

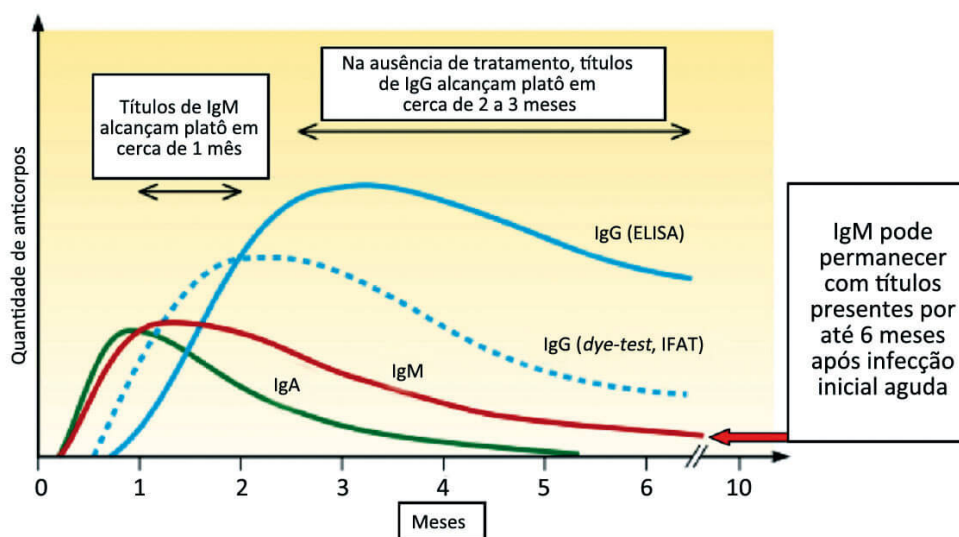
7.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito essencialmente por sorologia. O teste sorológico é útil para o diagnóstico da infecção aguda ou para saber se o indivíduo já teve a infecção provocada por *T. gondii* no passado; no entanto, tem pouca utilidade para controle de tratamento.

Na suspeita de toxoplasmose aguda, devem ser pesquisados anticorpos das classes IgG e IgM. Quando a reação para IgG é negativa e o teste de IgM é positivo, o exame deve ser repetido dentro de 7 dias para confirmar a soroconversão de IgG (infecção aguda). Se isso não acontecer, é provável que o resultado anterior tenha sido falso positivo. Se a reação for positiva para IgG e IgM, haverá a possibilidade de se tratar de toxoplasmose aguda. A presença de IgG isoladamente refere-se à infecção pregressa.

Atualmente, a maior dificuldade na interpretação da sorologia da toxoplasmose é o aumento da sensibilidade, de uma forma geral, dos testes para a detecção de IgM. Assim, os anticorpos IgM, antes encontrados por um período não maior do que 6 meses, traduzindo sempre uma infecção aguda, hoje são detectados, muitas vezes, por mais de 8 a 12 meses a partir do início da infecção, o que pode trazer dúvidas sobre o tempo de infecção. A definição do diagnóstico e a estimativa no momento da infecção têm grande importância para gestantes e indivíduos muito sintomáticos, pois causam impacto na decisão terapêutica.

Figura 7.7 - Evolução das imunoglobulinas na toxoplasmose

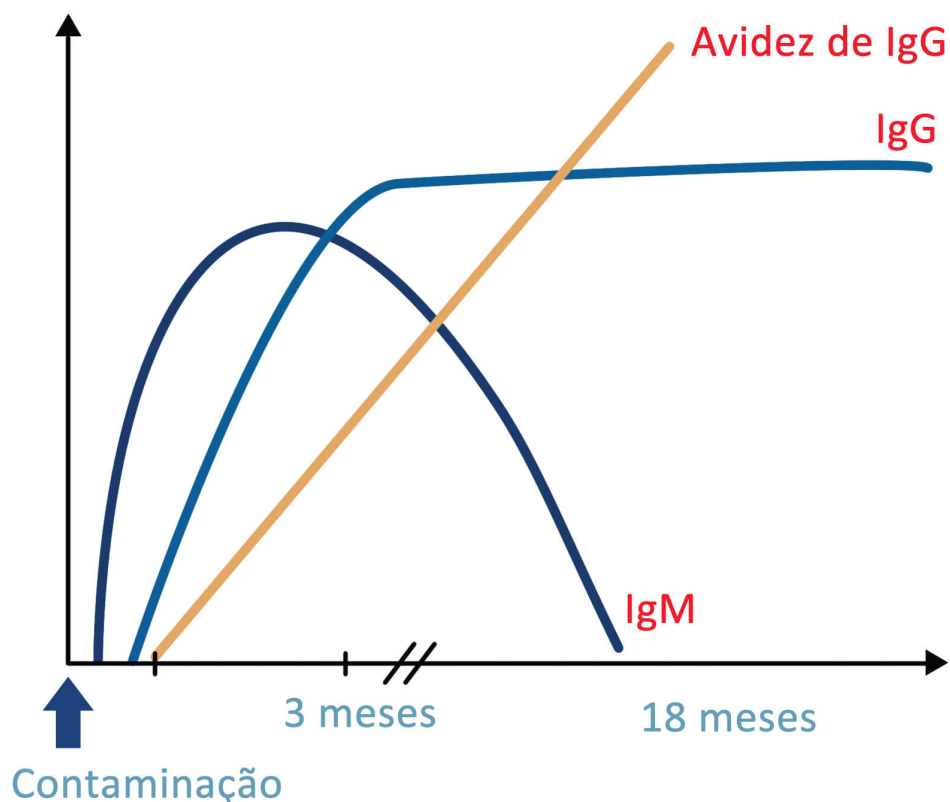


Fonte: adaptado de Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis, 2012.

A fim de correlacionar o diagnóstico de toxoplasmose com o provável período da infecção, existe um exame sorológico complementar, o teste de avidéz de IgG, que quantifica a porcentagem de avidéz dos anticorpos IgG específicos contra o *Toxoplasma*. O ensaio baseia-se no fato bem documentado de que imunoglobulinas de produção recente são menos específicas aos epitopos do agente contra os quais são direcionadas, portanto formam complexos antígeno-anticorpo menos estáveis, o que reflete baixa avidéz. Na fase aguda, definida como um período de até

3 meses após o início da infecção, são detectados geralmente anticorpos de baixa avididade, traduzidos por percentuais sempre menores que 30%. Após 3 meses do início da infecção, os níveis de avididade ficam geralmente acima de 60%. No entanto, em porcentagens de avididade maiores do que 30% e menores do que 60%, não há elementos para concluir se a toxoplasmose ocorreu há menos ou há mais de 3 meses.

Figura 7.8 - Evolução da avididade para toxoplasmose



Em imunossuprimidos, como portadores de AIDS, transplantados e pessoas em quimioterapia, ou indivíduos que tiveram uma reativação de lesões oculares causadas pelo *Toxoplasma*, as reações sorológicas para toxoplasmose não fornecem nenhum subsídio diagnóstico, apenas confirmam a presença de uma infecção progressiva – se houver positividade da IgG –, o que levanta a hipótese de reativação.

A PCR para *T. gondii* ganhou importância nos últimos anos com a apresentação do teste em tempo real (*real time*). Entretanto, sua sensibilidade no liquor ainda é baixa, e um exame negativo não deve excluir doença em atividade, principalmente em um imunodeprimido grave – em quem as reativações não causam grandes quantidades de parasitas. A pesquisa utilizando o PCR deve ser feita preferencialmente antes do início do tratamento, pois posteriormente a sensibilidade cai bastante.

Outros contextos clínicos nos quais a PCR é útil são para os imunodeprimidos, quando pode estar positiva no sangue; por exemplo, no lavado broncoalveolar, em casos de pneumonite, porém a sensibilidade é mais baixa; no contexto da transmissão materno-fetal, deve ser realizada no líquido amniótico ou no sangue de cordão para confirmação da infecção congênita. A amniocentese é preferencial, visto que é um procedimento de menor risco que a cordocentese (6% de risco de abortamento *versus* 1% da amniocentese).

Durante a gestação de paciente que tem apenas IgM positiva e IgG negativa, podem-se aguardar até 3 semanas – fornecendo espiramicina para diminuir o risco – e realizar novas sorologias. Se for IgM positiva de infecção aguda, haverá positividade de IgG. Entretanto, se for IgM falsa positiva, o que é muito comum na gestação, a IgG se manterá negativa mesmo após 3 semanas, ou seja, não é doença o que estará ocorrendo naquele momento, senão a IgG também se positivaria.

Quadro 7.2 - Testes diagnósticos e suas principais utilizações

| Ferramentas diagnósticas | Utilizações |
|--|--|
| Sorologia IgM e IgG | Imunocompetentes A IgM pode permanecer positiva por longos períodos após infecção primária, não indicando, necessariamente, infecção aguda |
| Teste de avidéz para IgG | Gestantes: realizar até 12 semanas do início da gestação Alta avidéz indica infecção antiga |
| PCR para toxoplasmose (preferência para <i>real time</i>) | Imunodeprimidos: investigação de doença em atividade, mesmo com IgM negativa (pela baixa imunidade celular) Lavado broncoalveolar* Liquor* Líquido amniótico em gestantes com suspeita de infecção não afastada pela avidéz para toxoplasmose |

* Nesses casos, há baixa sensibilidade de PCR.

7.9 TRATAMENTO

O uso de ácido folínico no tratamento da toxoplasmose tem como única função diminuir a toxicidade da sulfadiazina. Como a sulfa compete com o ácido paraminobenzoico (PABA) na transformação de ácido fólico em folínico, há o risco de deficiência de folato em pacientes que usam altas doses de sulfadiazina. Para evitar a anemia, é oferecido o produto da degradação mediada pelo PABA, ou seja, o ácido folínico. Se fosse oferecido ácido fólico, isso não resolveria, pois seria bloqueado pela sulfa na transformação para ácido folínico.

A toxoplasmose aguda, na maior parte das vezes, é benigna e autolimitada e dispensa tratamento específico. O tratamento estará indicado para os muito sintomáticos, com linfadenomegalias bastante volumosas e/ou dolorosas, ou outros sintomas que

comprometam o estado geral. Às situações especiais, como evidência de doença visceral, coriorretinite, imunodepressão e gestação, a terapia com drogas ativas contra o *Toxoplasma* é sempre recomendada.

Quadro 7.3 - Esquemas terapêuticos para toxoplasmose

| Esquemas | Drogas | Doses |
|---|----------------|--|
| Escolha | Sulfadiazina + | 1.000 mg (< 60 kg) a 1.500 mg (> 60 kg) VO, a cada 6 horas |
| | Pirimetamina + | Ataque com 75 a 100 mg VO, 1x/d, de 1 a 3 dias; a seguir, 25 a 50 mg |
| | Ácido folínico | 15 mg VO, 1x/d |
| Alternativa para alergia ou outros efeitos adversos com sulfa | Clindamicina + | 600 mg VO ou IV a cada 6 horas |
| | Pirimetamina + | Ataque com 75 a 100 mg, 1x/d, de 1 a 3 dias; a seguir, 25 a 50 mg |
| | Ácido folínico | 15 mg, 1x/d |
| Alternativa à sulfadiazina em não alérgicos | SMX-TMP | 5 a 20 mg/kg/d de TMP, VO ou IV, divididos em 2 a 4x/d |
| Escolha para casos suspeitos em gestantes | Espiramicina | 1 g VO a cada 8 horas |

Na neurotoxoplasmose, o tratamento de prova é autorizado, uma vez que a infecção tem alta prevalência em todo o mundo e essa é a etiologia mais frequente das lesões expansivas do SNC no contexto da AIDS. Em geral, realiza-se um exame de imagem para controle após 2 semanas de tratamento. Se houver regressão evidente das

lesões, o esquema é mantido por 4 a 6 semanas; caso não haja resposta satisfatória, outras etiologias devem ser investigadas, e, possivelmente, o diagnóstico será confirmado apenas por meio de biópsia estereotáxica. O uso de corticosteroides sistêmicos (dexametasona) é indicado para lesões com edema muito importante, cujo efeito de massa determina distorções da anatomia encefálica e/ou sinais de hipertensão intracraniana. A profilaxia secundária para pacientes HIV positivo com neurotoxoplasmose deve ser mantida com as mesmas drogas do tratamento, mas em doses menores para evitar reativação da toxoplasmose.

Para toxoplasmose ocular, além das drogas específicas por 4 a 6 semanas, é comum o uso de formulações tópicas oftálmicas de corticosteroides para redução da resposta inflamatória local, especialmente a vitreíte. O uso de corticosteroides sistêmicos é recomendado quando há envolvimento da mácula, do disco óptico ou do feixe maculopapular.

Para mulheres que adquiriram a infecção primária durante a gestação, a espiramicina é a droga de escolha para a prevenção da transmissão materno-fetal. Entretanto, como essa droga não atravessa a barreira placentária, quando há evidências de que a infecção fetal já ocorreu, o esquema preferencial passa a ser sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico. A pirimetamina não deve ser iniciada antes da décima quarta semana de gestação, em virtude de seu potencial teratogênico. Caso a aquisição da infecção tenha ocorrido no segundo ou terceiro trimestres, esse esquema também pode ser considerado dadas as altas taxas de transmissão e o menor risco de efeitos adversos sobre o feto. Quaisquer dos esquemas, uma vez iniciados, devem ser mantidos até o fim da gestação.

Quadro 7.4 - Principais efeitos colaterais das drogas mais usadas no tratamento da toxoplasmose

| Medicações | Efeitos colaterais |
|--------------|---|
| Sulfadiazina | Hipersensibilidade devido às altas doses; é comum o paciente apresentar <i>rash</i> associado à droga Hepatotoxicidade Anemia causada pela deficiência do ácido folínico (compete com o PABA na metabolização do ácido fólico em folínico) Em gestantes, pode levar à anemia e icterícia no recém-nascido quando utilizada |
| Clindamicina | Colite pseudomembranosa Hepatotoxicidade Náuseas e vômitos, principalmente se administrada por via oral |
| Espiramicina | Raramente reações alérgicas e gastrintestinais; no geral, é muito bem tolerada |

Toxoplasmose é doença **autolimitada**, mas pode **complicar** em algumas situações. Você sabe **quais** são elas?

A toxoplasmose pode ter complicações em imunodeprimidos, levando a toxoplasmose pulmonar em transplantados e neurotoxoplasmose em infecção pelo HIV. Na gestação, pode ocorrer toxoplasmose congênita.

CITOMEGALOVÍRUS

Carolina dos Santos Lázari

Durval A. G. Costa

8

Como a **infecção** pelo **citomegalovírus** pode influenciar **pacientes** imunocompetentes e **imunodeprimidos?**

8.1 CARACTERIZAÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um herpes-vírus que infecta os humanos e causa uma grande variedade de apresentações clínicas.

Há muita comparação entre o vírus que causa a mononucleose infecciosa (Epstein-Barr – EBV) e o CMV. Alguns autores chamam a infecção para o CMV também como mononucleose infecciosa. A mononucleose é causada pelo EBV, e, apesar de este ter algumas semelhanças com o CMV, são vírus diferentes. O CMV é apenas um dos vírus de uma grande família, a *Herpesviridae*.

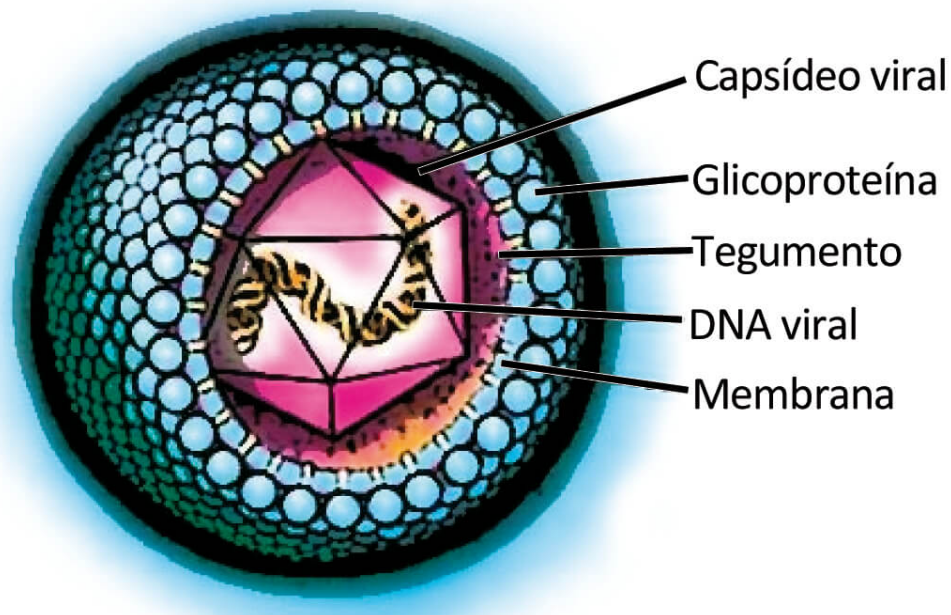
É preciso entender que a mononucleose é causada pelo EBV, e, apesar de este ter algumas semelhanças com o CMV, são vírus diferentes.

Quadro 8.1 - Principais herpes-vírus e as respectivas doenças causadas por eles

| Espécie | Doença |
|---------|--|
| HHV1 | Herpes oral e/ou genital (predominantemente oral) e infecções por herpes-simples |
| HHV-2 | Herpes genital e/ou oral (predominantemente genital) e infecções por herpes-simples |
| HHV-3 | Varicela e herpes-zóster |
| HHV-4 | EBV – mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt, linfoma do sistema nervoso central em HIV positivos, síndrome linfoproliferativa pós-transplante, carcinoma naso-faríngeo |
| HHV-5 | CMV, retinite, síndrome mononucleose- <i>like</i> |
| HHV-6 | Exantema súbito |
| HHV-7 | Exantema súbito- <i>like</i> |
| HHV-8 | Sarcoma de Kaposi, linfoma de efusão primária, doença de Castleman |

A infecção é muito comum, apesar da prevalência variável nas diversas partes do globo: de 60 a 70% da população americana, até 100% em algumas regiões da África. O vírus já foi conhecido como herpes-vírus 5.

Figura 8.1 - Molécula do citomegalovírus



As manifestações da infecção por CMV estão intimamente relacionadas com o estado imunológico do hospedeiro. Em adultos jovens imunocompetentes, é sintomática apenas no momento da primoinfecção, que geralmente cursa com uma síndrome clínica muito semelhante à mononucleose infecciosa, e por isso incluída no diagnóstico diferencial das síndromes conhecidas como *mono-like*. Essa forma clínica costuma ser benigna e autolimitada; porém, como todos os integrantes da família *Herpesviridae*, o CMV permanece latente após a infecção aguda, o que persiste pelo resto da vida do hospedeiro.

Por outro lado, em indivíduos com imunossupressão, seja relacionada à infecção pelo vírus HIV, seja relacionada a Transplante de Órgãos Sólidos (TOS) ou Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), a infecção por CMV pode reativar e produzir graves manifestações viscerais, que acometem virtualmente qualquer órgão, principalmente medula óssea, pulmões, esôfago, cólon, retina e sistema nervoso central, de maneira isolada ou em associação, ou de maneira disseminada. Em transplantados, a infecção por CMV é uma das doenças oportunistas mais comuns e cursa com grande morbidade e mortalidade, além de interferir na rejeição do enxerto no TOS, na “pega” medular e na

doença do enxerto contra hospedeiro no TCHT. Neste último, a pneumonite por CMV é a condição potencialmente fatal mais comum do período pós-transplante. Já em pacientes com AIDS a coriorretinite por CMV é a doença oportunista mais ameaçadora para a visão, mesmo depois da introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) na prática médica.

Outra forma clínica muito importante é a infecção congênita por CMV, produzida por transmissão vertical, que ocorre principalmente quando a mãe adquire a infecção aguda durante a gestação, embora também possa ocorrer, raramente, durante a infecção latente. Quanto mais precoce a idade gestacional da transmissão, mais graves as manifestações no feto que, quando sobrevive, pode ter sequelas graves, sobretudo oculares e no sistema nervoso central.

8.2 INFECÇÃO AGUDA

A manifestação clínica típica da infecção aguda por CMV é muito similar à produzida pela mononucleose infecciosa relacionada ao EBV e consiste em febre, linfadenopatia e linfocitose relativa. Enquanto o EBV é responsável por cerca de 80% das síndromes com essas características, o CMV responde pela maior parte dos 20% restantes.

No diagnóstico diferencial, apesar da semelhança clínica, alguns sinais podem ser úteis. A faringotonsilite exsudativa é muito mais frequente e expressiva na infecção por EBV quando comparada ao quadro agudo por CMV. O mesmo pode ser dito em relação à dimensão do aumento dos linfonodos e do baço. Entretanto, a febre e os sintomas constitucionais, como a fadiga, tendem a ser mais intensos e prolongados na infecção por CMV, produzindo maior limitação ao paciente.

É importante ressaltar que os anticorpos heterófilos presentes na mononucleose não são positivos na infecção aguda por CMV; da mesma forma que na mononucleose relacionada ao EBV, o sinal hematológico característico da infecção primária por CMV é a

linfocitose relativa, que pode superar 50% dos leucócitos totais. Destes, mais de 10% podem ser representados por linfócitos atípicos. A elevação de enzimas hepáticas é frequente e mais proeminente na infecção por CMV.

O modo de transmissão é semelhante, por meio do contato íntimo entre infectado e suscetível, especialmente pelo beijo. Pode ocorrer transmissão por transfusão de sangue em virtude da passagem de leucócitos infectados, porém em menor escala. Algumas complicações podem decorrer da infecção aguda por CMV, mesmo em indivíduos imunocompetentes. Entre elas, podemos citar as relacionadas a seguir:

1. Pneumonite intersticial, que no imunocompetente é rara e geralmente leve, além de ter remissão espontânea sem tratamento específico;
2. Hepatite, que é comum na infecção aguda, sendo leve e assintomática; entretanto, em uma pequena parcela dos pacientes pode ser moderada, com hepatomegalia dolorosa e vômitos, acompanhada de grande proporção de linfócitos atípicos e infiltrado hepático mononuclear granulomatoso;
3. Complicações neurológicas, como meningoencefalite e polirradiculoneurite, cuja associação ao CMV pode ser comprovada pela presença do DNA do vírus no líquor, detectado por reação em cadeia polimerase (PCR);
4. Miocardite, com alterações eletrocardiográficas de repolarização;
5. Complicações hematológicas, como anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica.

Quadro 8.2 - Diferenciação entre citomegalovírus e Epstein-Barr

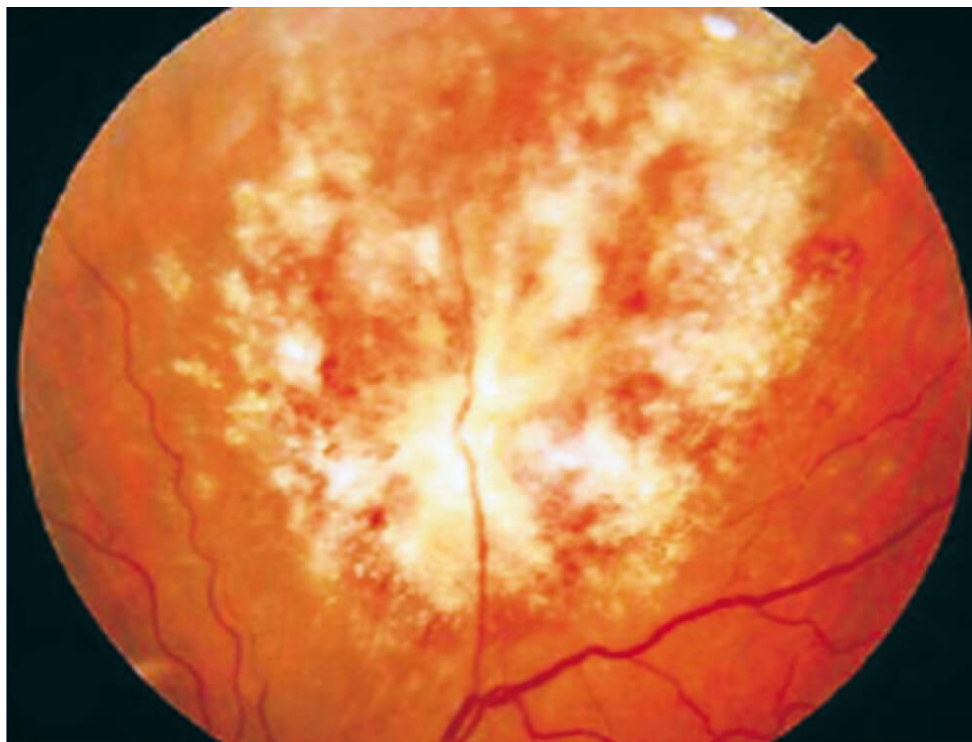
| | Citomegalovírus | Epstein-Barr |
|------------------------------------|--|------------------------------|
| Frequência nas síndromes mono-like | 20% | 80% |
| Faringotonsilite exsudativa | Não | Sim |
| Aumento de baço e gânglios | Menos intenso | Mais intenso |
| Febre, fadiga e sintomas clínicos | Mais intenso | Menos intenso |
| Anticorpos heterófilos | Ausentes | Presentes |
| Alteração de transaminases | Mais importante, podendo cursar com aumento de bilirrubinas em longos períodos até a queda | Menos frequente e importante |

8.3 INFECÇÃO EM AIDS

Mais de 90% dos infectados pelo HIV são também coinfectados pelo CMV.

O CMV é causa frequente de febre não determinada em paciente com infecção pelo HIV. A principal apresentação clínica é a coriorretinite, que, em geral, acomete aqueles com $CD4 < 50$ células/mm³. O diagnóstico é essencialmente clínico, com base no aspecto da retina à fundoscopia, que evidencia infiltrados algodinosos entremeados por áreas de hemorragia. O tratamento consiste em ganciclovir intravenoso em doses de ataque seguidas de manutenção.

Figura 8.2 - Coriorretinite por citomegalovírus



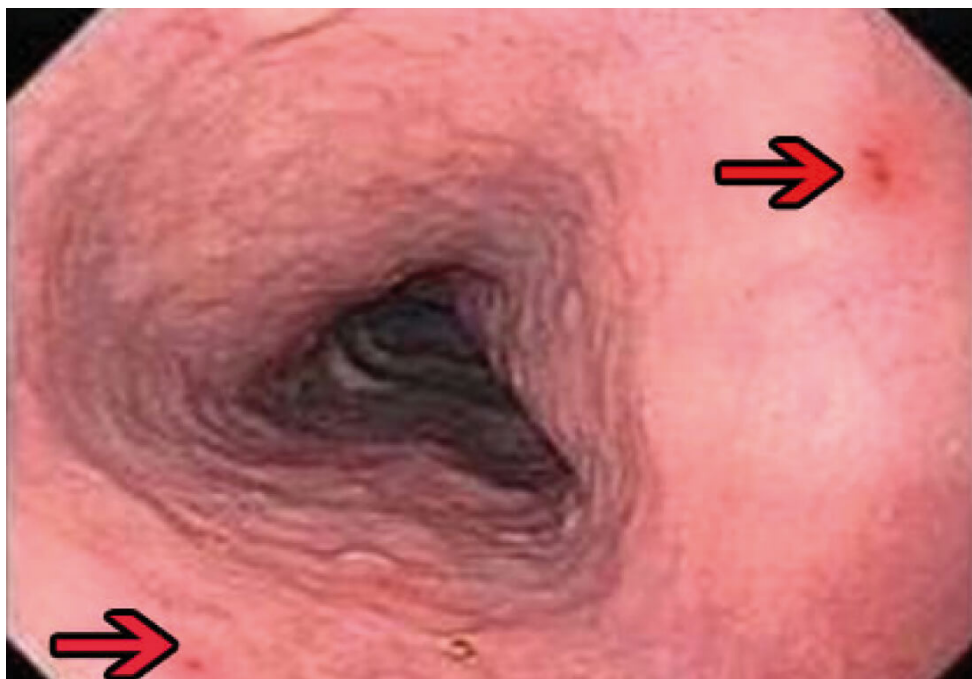
Nota: existe grande área na retina com inflamação, ofuscando a mácula, que estaria livre em um olho normal. A coriorretinite por citomegalovírus costuma levar a quadro de amaurose definitiva. Esta lesão é também conhecida com lesão “queijo com ketchup” por conta do aspecto (tema cobrado em provas ocasionalmente).

Em pacientes com AIDS, a principal manifestação neurológica da infecção por CMV é a polirradiculopatia.

A síndrome manifesta-se por fraqueza muscular flácida nos membros inferiores, progressiva, ascendente, associada à perda dos reflexos profundos e, finalmente, dos controles esfinteriano vesical e anal. O estudo do liquor mostra hiper celularidade mononuclear, com aumento discreto de proteínas e glicorraquia normal ou levemente diminuída, além de poder apresentar positividade da pesquisa do DNA do CMV por PCR.

No trato gastrintestinal, o sítio mais frequentemente acometido é o esôfago. Os pacientes apresentam dor retroesternal e disfagia, e a endoscopia evidencia úlceras por toda a extensão do esôfago.

Figura 8.3 - Endoscopia no paciente imunodeprimido



Legenda: as setas demonstram úlceras por citomegalovírus no esôfago.

O diagnóstico é firmado pela presença de inclusão viral na biópsia. As úlceras são rasas e difusas, ao contrário das causadas por herpes-vírus, que são profundas. Sempre que um diagnóstico de CMV é firmado em úlceras de esôfago, deve-se pensar em causa de imunodepressão para o paciente.

Os pacientes com infecção por CMV e AIDS devem ser submetidos à quimioprofilaxia secundária com ganciclovir nos casos pós-tratamento de retinite até que a imunidade celular melhore (acima de 100 células/mm³ de linfócitos T-CD4).

8.4 INFECÇÃO EM TRANSPLANTADOS

Após TOS e TCTH, as terapias imunossupressoras predisõem a doenças graves por CMV. Em cada tipo de transplante, as manifestações são diferentes e a ocorrência e a gravidade dependem do grau de imunossupressão.

Quando é realizado um transplante a partir de um doador soropositivo para CMV (D+) para um receptor soronegativo (R-), ocorre transmissão da infecção em cerca de 70 a 80% dos casos. Habitualmente, está recomendada a terapia antiviral a esses receptores.

No que diz respeito ao TCTH, a pneumonite intersticial é a apresentação mais comum, de evolução invariavelmente grave e, sem intervenção, comum nos primeiros 120 dias após o procedimento. Com base na grande morbimortalidade associada à doença por CMV no contexto do TCHT, a profilaxia tem impacto na sobrevida desses pacientes. A monitorização da replicação viral em sangue periférico, seguida da instituição de terapia ao primeiro sinal de infecção ativa, antes do surgimento dos sintomas, é eficaz. Essa estratégia, conhecida como tratamento preventivo ou direcionado, evita o uso desnecessário de droga antiviral, minimiza as toxicidades e permite detecção precoce do CMV nestes pacientes. A monitorização é feita com antigenemia – não recomendada a neutropênicos, pois pode dar falso negativo – e PCR em tempo real do CMV.

No que diz respeito ao TCTH, a pneumonite intersticial é a apresentação mais comum, de evolução invariavelmente grave e, sem intervenção, comum nos primeiros 120 dias após o procedimento.

Figura 8.4 - Citomegalovírus na pele de paciente pós-transplante

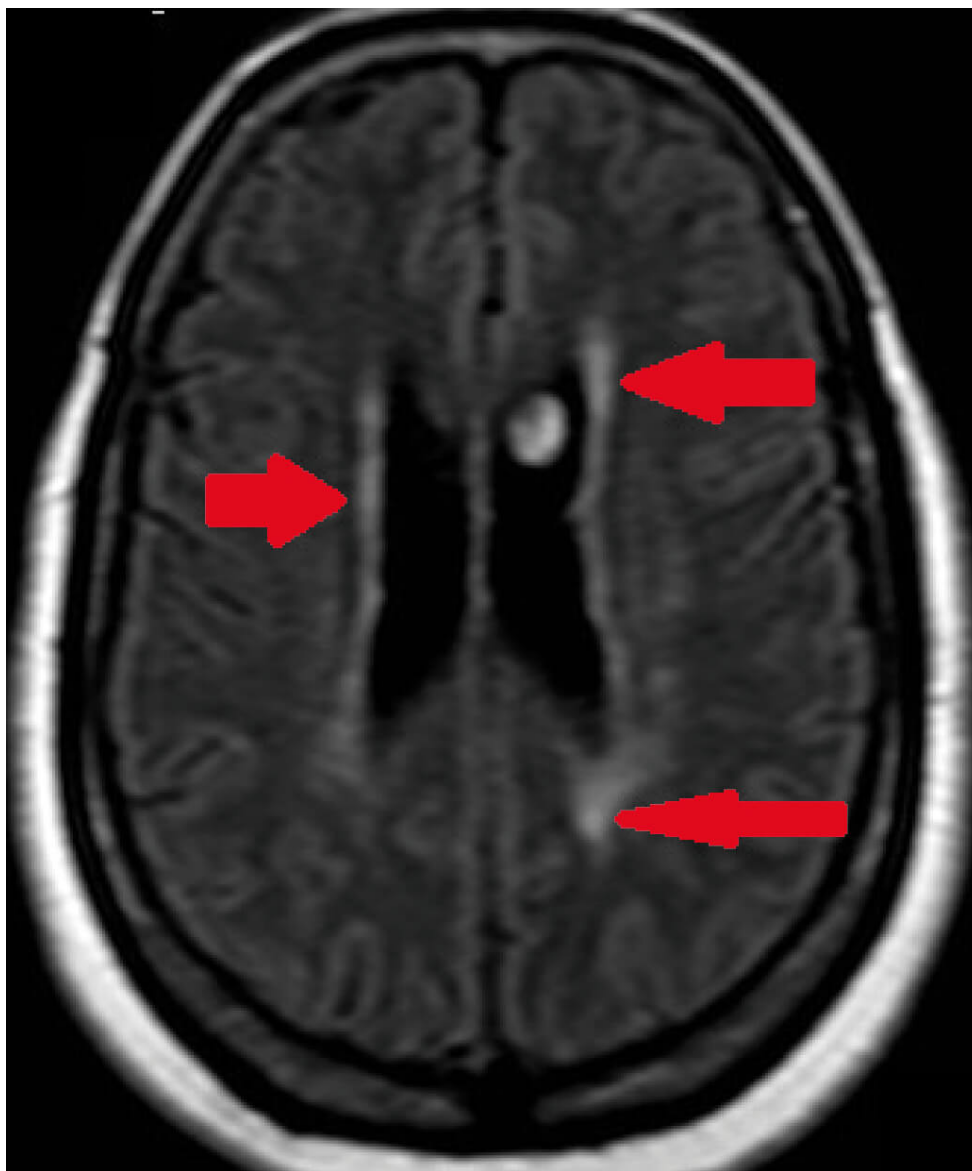


Nota: as lesões são muito parecidas com outras infecções da família herpes (varicela-zóster e herpes-simples, por exemplo), por isso a biópsia sempre deve ser feita.

Em sua grande maioria, a doença por CMV em transplantados resulta de reativação de um foco latente. Eventualmente, pode ocorrer infecção aguda, que pode ser contraída a partir do próprio órgão transplantado ou por meio de transfusão de sangue.

A infecção por CMV também é muito comum em transplantados de fígado. Nessa população, o vírus é uma importante causa de hepatite, especialmente relacionada à infecção primária, logo sua incidência é maior em transplantes com doador soropositivo e sua frequência e morbidade são mais importantes nas primeiras 14 semanas após a cirurgia. Como o diagnóstico é difícil, biópsia do órgão transplantado pode ser necessária e tratamento preventivo, nesses casos, é indicado, a exemplo da TCHT.

Figura 8.5 - Infecção por citomegalovírus no sistema nervoso central de gestante com HIV



Legenda: as setas apontam várias áreas de hipersinal na ressonância, periventriculares (áreas de permeio mais claras). Nesse caso, a paciente evolui com déficit de força difuso e distúrbio cognitivo, ainda durante a gestação.

8.5 INFECÇÃO CONGÊNITA

A incidência de transmissão intrauterina de CMV varia entre 0,5 e 22% de todos os nascidos vivos. O risco existe em qualquer fase da gestação, contudo é maior na primeira metade. Embora a infecção perinatal seja mais frequente, essa via de transmissão – que habitualmente decorre da aquisição de infecção primária pela mãe

durante a gestação – resulta em quadros mais graves para o recém-nascido, sendo as principais repercussões decorrentes do envolvimento do sistema nervoso central, como microcefalia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, coriorretinite e calcificações periventriculares. O quadro clínico clássico inclui icterícia, hepatoesplenomegalia, exantema petequial e envolvimento de múltiplos órgãos. Podem ocorrer convulsões precocemente no período neonatal, mas não são descritas malformações de vísceras.

O melhor recurso para confirmar a infecção congênita é a demonstração da presença do vírus na urina do recém-nascido ainda na primeira semana de vida, uma vez que a presença de IgM é sugestiva, porém não definitiva.

Já os bebês que adquirem a infecção no período perinatal, seja no canal de parto, seja no aleitamento, não apresentam a doença visceral relacionada às inclusões citomegálicas, mas podem apresentar uma síndrome semelhante à mononucleose em adultos, embora não evidenciem todos os comemorativos clássicos. Foram relatados na literatura casos de déficit auditivo e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

8.6 TRATAMENTO

Três drogas antivirais têm atividade demonstrada contra o CMV: o ganciclovir, o foscarnete e o cidofovir, nessa ordem de escolha.

O valganciclovir (pró-droga do ganciclovir) está atualmente disponível no Brasil para tratamento por via oral em situações não disseminadas da doença, mas com custo alto.

A principal toxicidade do ganciclovir é medular, podendo induzir a pancitopenia com o uso prolongado, especialmente em pacientes

predispostos, como transplantados de medula óssea e portadores de HIV.

O tratamento é feito com 5 mg/kg, a cada 12 horas, por tempo a depender da infecção, que ocorre entre 14 e 21 dias, normalmente. A profilaxia é realizada com 5 a 10 mg/kg/d de segunda a sexta-feira, ou 5 mg/kg/d diariamente. Este é o tratamento inicial de infecções por CMV em imunodeprimidos, pois imunocompetentes geralmente não são tratados.

Como a **infecção** pelo citomegalovírus pode influenciar **pacientes** imunocompetentes e **imunodeprimidos?**

Em imunocompetentes, a infecção por citomegalovírus não causa maiores danos, apesar de ficar latente pelo resto da vida. Em imunodeprimidos, é a principal causa de infecção nos primeiros dias pós-transplante de medula e é um grande causador de infecção disseminada em pacientes com HIV.

SARAMPO

Durval A. G. Costa

9

Exantema febril: como identificar se é sarampo?

9.1 INFORMAÇÕES INICIAIS

O sarampo estava praticamente extinto no Brasil. O país chegou a receber da Organização Pan-Americana de Saúde o certificado de erradicação da doença em 2016. Entretanto, o aumento de casos em países desenvolvidos, como Itália e Espanha, e em desenvolvimento, como os do Sudeste Asiático e da Venezuela, associado ao quadro de descuido na cobertura vacinal dos últimos 10 anos no Brasil, facilitaram o retorno da doença.

O Brasil registrou surtos decorrentes de pacientes vindos de outros países entre 2013 e 2015, com 1.310 casos da doença. O maior número de casos foi registrado nos estados de Pernambuco e Ceará. Em 2017, casos de sarampo em venezuelanos que entraram no estado de Roraima foram confirmados, ocasionando um surto da doença no estado, com ampliação de casos da doença para Manaus. Por fim, no ano de 2019, o grande aumento de casos da doença na cidade de São Paulo e por todo o estado, com diversos casos autóctones, fez o país perder de vez o certificado de erradicação.

A maioria dos casos de sarampo no Brasil em 2019 ocorreu em jovens entre 15 e 29 anos, sendo este público o principal para as campanhas de imunização.

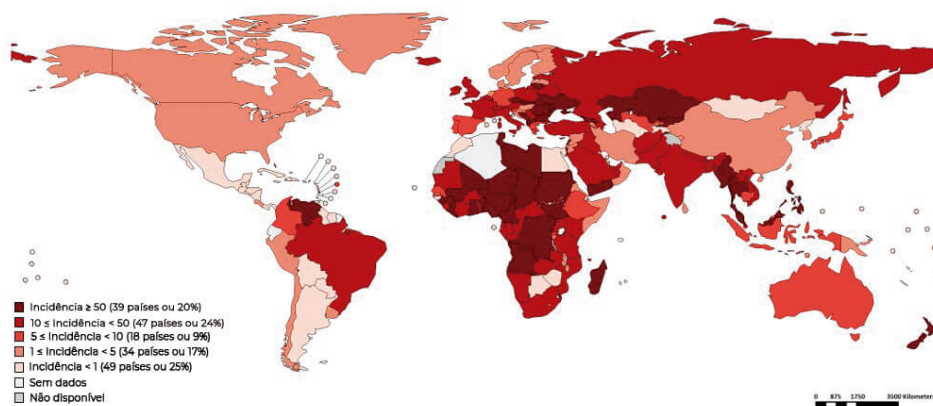
As causas de aumento do surto não são precisas, e muito ainda pode acontecer relacionado a essa doença, o que faz dela assunto importante e provável nos próximos concursos médicos.

O sarampo é doença de notificação compulsória imediata no Brasil.

9.2 EPIDEMIOLOGIA

Os casos de sarampo aumentaram muito em 2019 no mundo todo. Países desenvolvidos apresentaram casos em populações que nunca haviam se preocupado com a vacinação contra a doença. A Figura 9.1 demonstra o aumento de casos em todo o mundo de acordo com boletim da Organização Mundial de Saúde de agosto de 2019.

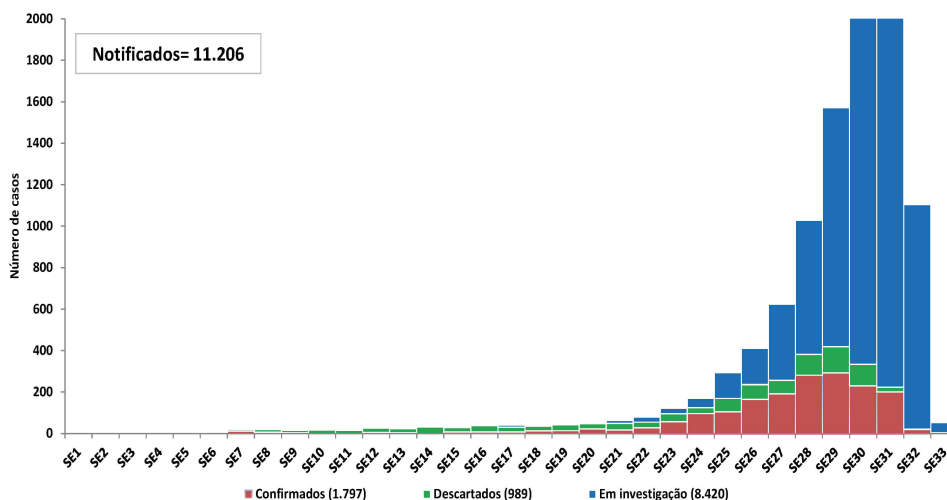
Figura 9.1 - Casos de sarampo, incidência por milhão



Fonte: *Global Measles and Rubella Monthly Update*, Organização Mundial da Saúde, agosto de 2019.

O estado de São Paulo concentrou, até agosto de 2019, 99% dos casos de sarampo. Infelizmente, após 22 anos, 3 casos de morte por sarampo foram confirmados no final de agosto de 2019, na cidade de São Paulo. Foram 2 casos em crianças e 1 caso de um paciente de 42 anos, todos causados por complicações pulmonares da doença. A Figura 9.2 demonstra a evolução da doença no estado de São Paulo até o final de agosto de 2019.

Figura 9.2 - Casos de sarampo notificados em São Paulo até agosto de 2019



Fonte: Boletim Epidemiológico Sarampo, agosto de 2019.

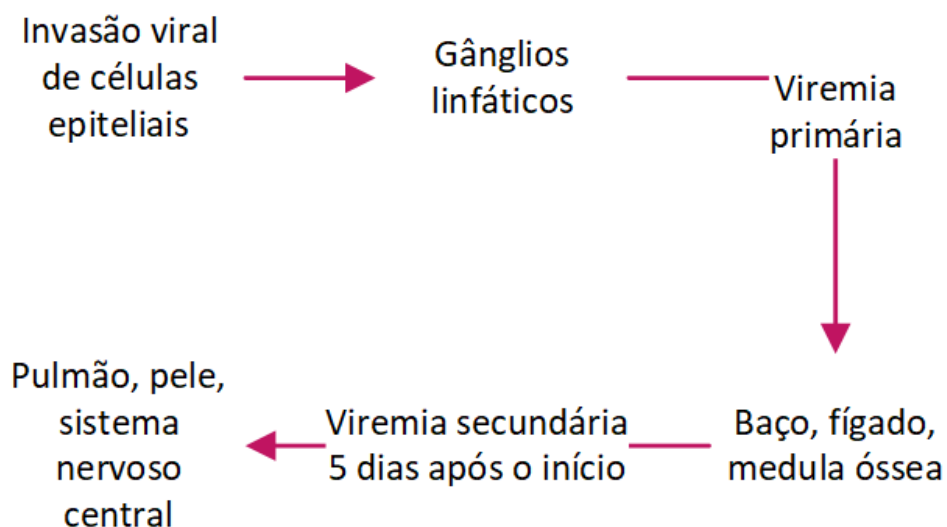
9.3 ETIOPATOGENIA

O agente etiológico do sarampo é um vírus da família *Paramyxoviridae*, que pertence ao gênero *Morbillivirus*. Os únicos reservatórios do vírus conhecidos são os seres humanos. Por este motivo, a principal forma de infecção é o próprio doente, já que a doença é altamente transmissível a partir de pacientes com doença ativa.

A transmissão da doença ocorre por meio de gotículas de saliva e de secreções catarrais. Os períodos de maior contágio são o prodrômico e o exantemático. As crianças têm proteção transmitida do leite materno de mães imunizadas, que duram até o nono mês de vida,

quando os títulos de IgG costumam cair e a susceptibilidade aumenta. A sequência da infecção é representada na Figura 9.3.

Figura 9.3 - Fisiopatologia da infecção pelo sarampo



Fonte: elaborado pelo autor.

O paciente não apresenta qualquer evidência de doença durante todo o período de incubação, momento representado na Figura 9.3 até a invasão dos gânglios linfáticos. Entretanto, já nessa fase a pesquisa do gânglio linfático demonstra células específicas do vírus, as células gigantes de Warthin-Finkeldey, que são patognomônicas da doença quando encontradas.

9.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico do sarampo se caracteriza por febre associada a coriza, tosse seca, lacrimejamento e, às vezes, diarreia. As manchas de Koplik, únicas do sarampo, também estão presentes.

Os casos de sarampo são confundidos com infecções virais simples de vias aéreas superiores. A incubação é de 10 a 12 dias, e então a febre moderada a alta se inicia, associada a coriza, tosse seca, lacrimejamento (frequentemente com conjuntivite) e, às vezes, diarreia. Este é o período conhecido como prodrômico. Nesta fase, ocorrem manchas esbranquiçadas na região da mucosa jugal e palato, que são únicas do sarampo, as manchas de Koplik. Ao identificar estas manchas na região oral de um paciente, faz-se o diagnóstico clínico de sarampo.

Figura 9.4 - Manchas de Koplik em mucosa jugal



Nota: as manchas esbranquiçadas são puntiformes, indolores e não somem à pressão. São características do sarampo. Por esta razão, a inspeção da mucosa de pacientes com suspeita é imprescindível.

Fonte: adaptada do site Infection Control NZ.

O período exantemático é o seguinte, durando de 3 a 5 dias. Os sintomas catarrais aumentam e o exantema se inicia. A característica do exantema do sarampo é ser descendente, sendo visualizado fracamente no rosto e fortemente em troncos e membros. São maculopápulas eritematosas irregulares, que ao atingirem os

membros começam a regredir, levando a descamação fina da pele. Neste momento, a febre para e as lesões ficam mais escuras. Não costuma ocorrer prurido.

A lesão por sarampo leva a imunidade persistente por toda a vida. A maioria dos casos de sarampo evolui bem, sem complicações. Enquanto houver período prodrômico e, posteriormente, exantemático, há risco de transmissão do sarampo. O uso de máscara N95 (PFF2) é necessário para avaliação de casos suspeitos. A Figura 9.5 demonstra um padrão típico do exantema do sarampo.

Figura 9.5 Exantema do sarampo



Nota: o exantema é irregular; geralmente, é bem identificado quando aparece no tronco e nos membros.

Fonte: Medscape.

É importante lembrar algumas definições do Ministério da Saúde:

- 1. Caso suspeito de sarampo:** pessoa com febre e exantema maculopapular, acompanhados de tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, independentemente da idade e da situação vacinal;
- 2. Surto de sarampo:** a ocorrência de um caso confirmado por critério laboratorial é um surto. O surto será considerado encerrado quando

não houver casos novos após 90 dias da data do exantema do último caso confirmado.

9.5 COMPLICAÇÕES

O sarampo tem risco maior de complicações em populações específicas, como crianças desnutridas e não vacinadas. As complicações podem ser relacionadas ao próprio vírus ou a infecções bacterianas associadas ao vírus:

- 1. Encefalite:** é uma complicação viral. Pode aparecer entre o segundo e o quarto dia de doença ou depois de anos. Ocorrem sonolência, prostração ou irritabilidade, crises convulsivas, paralisias e cefaleia;
- 2. Laringite e otite:** ocorrem no período prodrômico da doença, com infecção bacteriana secundária, e, no caso da laringite, pode levar à obstrução de vias aéreas (crupe do sarampo). Devem ser tratadas com antimicrobianos. A laringite pode ser apenas viral em algumas situações, entretanto, pela grande quantidade de secreção envolvida, o paciente tem antimicrobiano instaurado em quase todos os casos;
- 3. Diarreia:** apesar de fazer parte do quadro clínico da fase de pródromos, pode levar a desidratação importante em crianças desnutridas, com mortalidade alta se não tratada a tempo;
- 4. Pneumonia intersticial:** complicação temida, porque o sarampo sempre acomete o pulmão, mas apenas alguns pacientes apresentam pneumonia. Na radiografia, aparece como infiltrado intersticial difuso bilateral, podendo ocorrer casos graves de insuficiência respiratória.

9.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A presença do exantema do sarampo associado a quadro febril é frequentemente confundida com outras TORSCH (toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus e herpes). As manchas de Koplik são únicas do sarampo, mas nem sempre são vistas. As doenças exantemáticas comuns em crianças, como rubéola, eritema infeccioso, exantema súbito e escarlatina, sempre são lembradas. Pela alta prevalência atual, a infecção por zika vírus, que leva a

conjuntivite e lesões de pele, é um importante diagnóstico diferencial, assim como a dengue. Por fim, as farmacodermias podem levar a exantema irregular e, por vezes, a febre.

9.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A doença tem diagnóstico difícil laboratorialmente, pois os resultados específicos demoram, mas a notificação não deve esperar o diagnóstico definitivo, devendo ser feita logo em casos suspeitos de sarampo.

A notificação deve ser feita assim que se suspeita de sarampo, não devendo esperar o diagnóstico definitivo.

No hemograma, leucopenia e linfopenia podem ser encontradas, mas nem sempre estão presentes. Não há alterações de plaquetas como nas arboviroses, nem costuma haver atipia linfocitária como nas TORSCH.

Os testes sorológicos são os principais mecanismos para diagnóstico. A pesquisa de IgM e IgG deve ser sempre solicitada na suspeita de um caso de sarampo, e deve ser feita em 2 coletas, sendo a primeira logo na consulta inicial e a segunda pelo menos 1 semana após. Os anticorpos são encontrados logo após o início do exantema e estão presentes por alguns dias, para IgM, ou meses, para IgG.

A reação de cadeia de polimerase (PCR) é um método fundamental no diagnóstico atual de doenças infecciosas. Os métodos moleculares procuram o vírus logo no período prodrômico da doença, podendo ser coletada secreção da fase catarral para envio, detectando a viremia. Pelo alto custo, são reservados apenas para identificação de genótipos e avaliação da epidemiologia de casos, traçando o percurso de novas infecções em surtos ou epidemias.

9.8 TRATAMENTO

Não há tratamento específico contra o vírus do sarampo. Os casos identificados suspeitos devem receber sintomáticos e detecção precoce de complicações para tentar diminuir sua morbidade.

Em casos de desidratação pela diarreia da fase prodrômica, a hidratação vigorosa e a observação de riscos devem ser feitas, principalmente em crianças.

A deficiência de vitamina A é um problema conhecido em populações de países em desenvolvimento e está relacionada ao aumento de complicações neurológicas pelo vírus do sarampo. Desta forma, a Organização Mundial da Saúde recomenda a reposição de vitamina A nos casos suspeitos de sarampo, feita da seguinte forma:

1. **Crianças de 6 a 12 meses:** 100.000 UI em aerossol ou em cápsula;
2. **Crianças de 1 ano ou mais:** 200.000 UI em cápsula ou aerossol.

O tratamento de infecções bacterianas pode ser necessário, principalmente da otite média associada à infecção pelo sarampo. Neste tipo de infecção, é importante a cobertura de estreptococos, principalmente *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*. Hemófilos podem estar presentes em crianças menores de 5 anos. Macrolídeos, como a claritromicina e a azitromicina, e cefalosporinas, como a axetilcefuroxima e o sulfametoxazol-trimetoprima, são opções para tratamento destas complicações. É importante que haja ação contra Gram positivos do trato respiratório, como os estreptococos, principais causadores de infecção bacteriana associada. Tratamento com colírios antimicrobianos também deve ser feito em casos de conjuntivites persistentes ou com secreção purulenta.

9.9 PROFILAXIA

A vacinação é, sem dúvida, a melhor maneira de evitar o sarampo. A epidemia da doença só alcançou níveis de pandemia em 2019 porque

as campanhas de vacinação falharam em todo o mundo, inclusive no Brasil.

É recomendada a vacinação de 95% da população contra sarampo para proteção adequada. Os níveis de vacinação no Brasil caíram abaixo de 50% em vários estados, facilitando o risco de epidemias da doença. Além disso, muitos adultos fizeram apenas 1 dose de vacina contra sarampo na fase adulta, pois não eram recomendadas 2 doses antes de 1990.

A vacina contra sarampo é altamente eficaz, com proteção de 95% se feitas as doses corretamente. Desta forma, as recomendações atuais de vacina de sarampo são:

- 1. Crianças de 6 a 12 meses:** 1 dose – implantado apenas em 2019, dada a epidemia da doença em todo o Brasil. Esta dose não conta como imunizadora para o resto da vida, pois ainda não há imunidade celular permanente para produzir imunização ativa;
- 2. Crianças com 12 meses:** 1 dose em conjunto com caxumba e rubéola;
- 3. Crianças com 15 meses:** 1 reforço em conjunto com varicela, caxumba e rubéola;
- 4. Adultos de 15 a 29 anos:** 2 doses com intervalo mínimo de 1 mês;
- 5. Adultos de 30 a 49 anos:** 1 dose se nunca vacinados na fase adulta;
- 6. Adultos acima de 49 anos:** não devem vacinar, a não ser que haja contato com casos (bloqueio) ou sejam profissionais de saúde.

9.9.1 Recomendações do Ministério da Saúde para interrupção dos surtos de sarampo

O Ministério da Saúde tem atuado ativamente junto aos estados e municípios no enfrentamento do surto de sarampo. Para a interrupção da transmissão do vírus do sarampo no país, as seguintes medidas de controle e vigilância devem ser imediatamente adotadas:

1. Intensificação da vacinação de rotina, conforme Calendário Nacional de Vacinação, sendo 2 doses a partir de 12 meses a 29 anos de idade

- e 1 dose para a população de 30 a 49 anos de idade;
2. Dose 0 para crianças de 6 meses a 11 meses e 29 dias;
 3. Bloqueio vacinal seletivo em até 72 horas em todos os contatos do caso suspeito.

Exantema **febril:** como **identificar** se é sarampo?

Lembre-se que o sarampo é uma doença que retornou ao Brasil e, conseqüentemente, deve ser muito cobrada em provas. Identifique casos de sarampo pelas manchas de Koplik, únicas da doença, associadas a exantema febril, quadro de coriza e/ou tosse e/ou conjuntivite.

PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Ralcyon F. A. Teixeira

Durval A. G. Costa

Carolina dos Santos Lázari

10

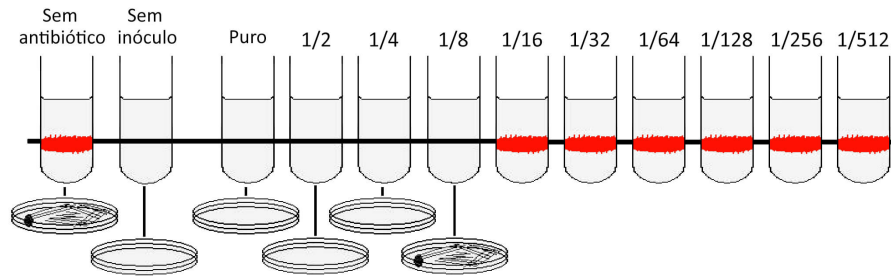
Como **identificar** o melhor esquema de **tratamento antimicrobiano** de uma **infecção**?

10.1 NOÇÕES GERAIS SOBRE A AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Ao prescrever determinado antimicrobiano, é importante conhecê-lo bem para evitar reações adversas e perda de efeito. A farmacocinética e a farmacodinâmica são os pontos iniciais de qualquer prescrição e são diferentes para cada classe de antimicrobianos. Para estudar antibióticos, é importante entender alguns conceitos básicos, além dos 2 citados:

- 1. Farmacocinética (PK):** mostra como fica a concentração sérica do antimicrobiano com o passar do tempo. Isso é importante para saber em quanto tempo ele fica acima da concentração mínima para eliminar a bactéria (concentração inibitória mínima – MIC);
- 2. Farmacodinâmica (PD):** demonstra o efeito do antimicrobiano no corpo com o passar do tempo, exibindo quanto tempo ainda ele fica efetivo mesmo que esteja muito acima ou pouco abaixo do MIC;
- 3. Relação PK/PD:** determina a eficácia final de um antimicrobiano;
- 4. MIC:** é a mínima concentração necessária para conseguir eliminar determinada bactéria. As concentrações são determinadas por meio de diluições. O MIC é representado por números dessas diluições (2, 4, 8, 16 etc.);

Figura 10.1 - Diferentes diluições contendo bactéria e antimicrobiano



Nota: no exemplo mostrado, há crescimento na concentração de 1/16. Assim, a concentração inibitória mínima em questão é 8 (1/8), pois foi o menor valor que impediu o crescimento bacteriano.

5. Antimicrobianos bactericidas: são aqueles que eliminam a bactéria, normalmente por rompimento de parede celular. São mais potentes, por isso são indicados para infecções graves. Entretanto, têm maior risco de danos e efeitos colaterais. Exemplos: betalactâmicos, glicopeptídios, aminoglicosídeos, quinolonas;

6. Antimicrobianos bacteriostáticos: impedem a reprodução bacteriana, controlando a infecção, mas não aniquilam a bactéria, como os bactericidas. Em compensação, têm menos efeitos colaterais e podem ser usados em tratamentos prolongados. Exemplos: macrolídeos, tetraciclina, sulfamidas, oxazolidinonas;

7. Sinergismo: quando 2 antimicrobianos são potencializados com a associação entre eles. Exemplo: penicilina + aminoglicosídeo;

8. Antagonismo: quando a associação de 2 antimicrobianos diminui o efeito dos 2 ou de pelo menos 1 deles. Exemplo: penicilina + macrolídeo;

9. Indiferença: quando a associação de 2 antimicrobianos não interfere no efeito um do outro. Exemplo: carbapenênicos + glicopeptídios;

10. Tempo-dependentes: precisam ficar acima do nível do MIC por muito tempo, mas não necessariamente com doses altas. São feitas várias doses durante o dia para manter a concentração sempre acima do MIC de tratamento. Exemplo: cefalosporinas e penicilinas (betalactâmicos em geral);

11. Concentração-dependentes: quanto maior a dose atingida, melhor será o desempenho, ainda que esta dose seja obtida apenas uma vez ao dia e não fique o tempo todo acima do MIC de tratamento. Exemplo: aminoglicosídeos.

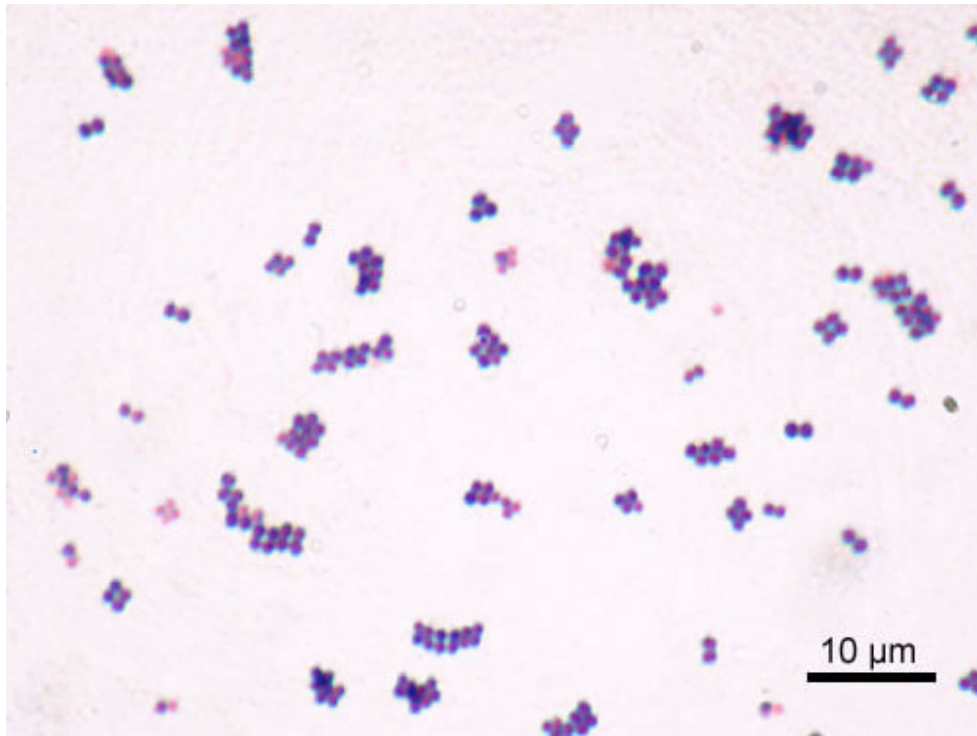
10.2 BACTERIOSCOPIA E SUA IMPORTÂNCIA NO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

O uso de antimicrobianos passa diretamente pelo agente que se quer tratar. Ainda que muitas vezes o tratamento seja empírico, quando disponível, a análise da bactéria direciona para o antimicrobiano ideal a ser utilizado e diminui o risco de mortalidade e efeitos colaterais de múltiplos antibióticos usados ao mesmo tempo.

Um exemplo clássico dessa aplicação são casos de meningite bacteriana. Ao puncionar um liquor, mesmo sabendo que a cultura leva 2 dias para ficar pronta, a bacterioscopia indica a melhor cobertura de uma doença grave, que pode matar. Se for detectada a presença de um diplococo Gram negativo (provável *N. meningitidis*), o tratamento será diferente de um bacilo Gram positivo (provável *Listeria*). Por isso, a coloração de Gram tem aplicação importante na seleção do antimicrobiano a ser utilizado.

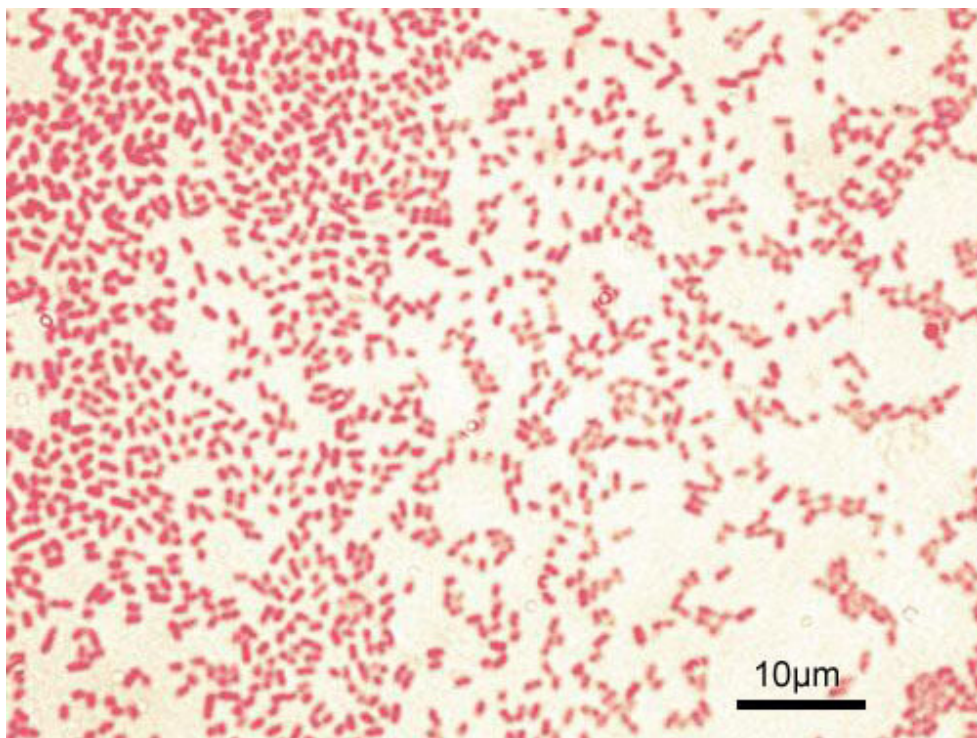
A coloração de Gram (ou técnica de Gram) considera basicamente a estrutura das bactérias. Todas têm parede celular, mas a membrana lipídica é diferente entre Gram positivas e Gram negativas. Essa membrana é mais espessa em Gram positivas, por isso, quando essas bactérias são tratadas com determinada substância, não há liberação de corante quando se tenta removê-lo. A técnica utiliza basicamente cristal violeta (corante), lugol (fixador) e etanol acetona (solvente). As Figuras 10.2 e 10.3 exemplificam bactérias coradas pelo Gram.

Figura 10.2 - Coloração mais roxa do Gram positivo (*Staphylococcus*)



Fonte: Y Tambe, 2005.

Figura 10.3 - Coloração mais clara e avermelhada do Gram negativo (*E. coli*)



Fonte: Y Tambe, 2005.

A metodologia de Gram não identifica a bactéria. Para isso, são necessários outros métodos químicos, classificando-a até a identificação, ou mesmo a cultura. O exame é importante porque o tratamento pode ser direcionado para o grupo de bactérias que tem aquele tipo de estrutura, ainda que não identificada a espécie. Os testes mais frequentemente utilizados para detectar Gram positivos estão descritos no Quadro 10.1.

Quadro 10.1 - Testes laboratoriais para identificação do tipo de Gram positivo

| Teste | Característica | Como vem descrito no exame |
|-----------|--|--|
| Hemólise | Bom para estreptococos Classifica o tipo de estreptococo que cresce na placa de Agar | Alfa-hemolítico Beta-hemolítico Gama-hemolítico |
| Catalase | Diferencia estreptococos de estafilococos Prova bioquímica com a enzima catalase Como os 2 Gram positivos são cocos, é uma diferenciação importante para vislumbrar o tratamento final | Catalase positivo – estafilococo Catalase negativo – estreptococo |
| Coagulase | Realizado apenas com estafilococos O único estafilococo coagulase positivo é o <i>S. aureus</i> Coagulase negativos são habitantes de pele e frequentemente colonizantes, tais como <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> etc. | Coagulase negativo Coagulase positivo |

10.3 ANTIBIÓTICOS

O Quadro 10.2 resume as principais classes de antimicrobianos.

Quadro 10.2 - Classificação dos antibióticos

| | | | |
|-----------------------|-----------------------------|--|--|
| Betalactâmicos | Penicilinas | Naturais | Penicilina V e penicilina G (benzilpenicilina): cristalina, procaína e benzatina |
| | | Semissintéticas | Oxacilina e meticilina |
| | | Aminopenicilinas | Ampicilina e amoxicilina |
| | | Carboxipenicilinas | Carbenicilina e ticarcilina |
| | | Ureidopenicilinas | Piperacilina |
| | Carbapenêmicos | Imipeném, meropeném, ertapeném e doripeném | |
| | Monobactâmicos | Aztreonam | |
| | Inibidores da betalactamase | | Ácido clavulânico (amoxicilina) |
| | | | Sulbactam (ampicilina) |
| | | | Avibactam (ceftazidima) |
| | | Tazobactam (piperacilina ou ceftolozana) | |

| | | |
|----------------|--|---|
| Cefalosporinas | Primeira geração | Cefalexina, cefadroxila, cefalotina, cefazolina |
| | Segunda geração | Cefoxitina, cefuroxima, cefaclor, cefmetazol (não licenciado no Brasil) |
| | Terceira geração | Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima (anti- <i>Pseudomonas</i>) |
| | Quarta geração | Cefepima |
| | Não classificada em geração específica | Ceftarolina |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Aminoglicosídeos | Estreptomicina, neomicina, ampicilina, gentamicina, tobramicina | |
| Macrolídeos | Eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina | |
| Lincosaminas | Lincomicina, clindamicina | |
| Quinolonas | Primeira geração | Ácido nalidíxico |
| | Segunda geração | Norfloxacinó, ciprofloxacino |
| | Terceira geração | Ofloxacino |
| | Respiratórias | Levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino |
| Derivados da sulfa | Sulfametoxazol e sulfadiazina | |
| Glicopeptídios | Vancomicina e teicoplanina | |
| Cloranfenicol e tianfenicol | Cloranfenicol e tianfenicol | |
| Tetraciclina | Tetraciclina, oxitetraciclina e doxiciclina | |
| Derivados imidazólicos | Metronidazol e tinidazol | |

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Polimixinas | Colistina, polimixina B |
| Oxazolidinonas | Linezolida |
| Derivados das estreptograminas | Quinupristina e dalfopristina |
| Lipopeptídio | Daptomicina |
| Glicilciclinas | Tigeciclina |

10.3.1 Betalactâmicos

Os betalactâmicos incluem penicilinas (naturais e semissintéticas), cefalosporinas (de primeira a quinta geração), carbapenêmicos, monobactâmicos e associações a inibidores da betalactamase. Todos os antibióticos betalactâmicos agem interferindo na síntese da parede bacteriana e são, em geral, bactericidas. A resistência aos betalactâmicos pode ser resultado de alterações no alvo do agente (proteínas ligadoras de penicilina), degradação antimicrobiana pelas betalactamases ou redução da permeabilidade da membrana bacteriana externa. O anel betalactâmico é a parte importante na estabilidade desse grupo e é o local de ação das enzimas que promovem resistência a ele (betalactamases).

10.3.1.1 Penicilinas

O espectro de ação das penicilinas cobre bactérias Gram positivas não produtoras de penicilinase, cocos Gram negativos, anaeróbios e espiroquetas.

a) Naturais

Quadro 10.3 - Principais diferenças entre as penicilinas naturais

Penicilina G

Espectro de ação das penicilinas G: bactérias Gram positivas não produtoras de penicilinase (*Streptococcus*, corinebactérias), cocos Gram negativos (*Neisseria meningitidis*), bactérias anaeróbias (exceto *Bacteroides fragilis*) e espiroquetas; existem 3 tipos

| Tipo | Via de administração | Meia-vida | Dose e intervalo | Indicação |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|---|---|
| Cristalina (sódica/potássica) | Parenteral I (IV) | 30 minutos a 2 horas | De 6.000.000 a 24.000.000 UI/d, a cada 4 horas, com ajuste necessário para as insuficiências renal e hepática | Meningite por <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i> , difteria, sífilis (forma neurológica) Infecções por anaeróbios (exceto <i>Bacteroides fragilis</i>) Leptospirose (<i>Leptospira interrogans</i>) Actinomicose (<i>Actinomyces israelii</i>) Infecções estreptocócicas (incluindo erisipela, endocardites e pneumonias) ¹ Associação a aminoglicosídeos pode ser benéfica em endocardites |

| | | | | |
|-----------|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| Procaína | Intramuscular (IM) | 12 horas Droga de depósito | 400.000 UI a cada 12 horas Ajuste para insuficiências renal e hepática | Tratamento das infecções de menor gravidade, como faringoamigdalite estreptocócica, erisipela e gonorreia (em desuso, por ser intramuscular, a cada 12 horas) |
| Benzatina | Intramuscular (IM) | 21 a 28 dias Droga de depósito | 1.200.000 UI quando em dose única Se for preciso repetir, deverá ser em 3 a 4 semanas | Profilaxia da febre reumática (a cada 21 dias) Tratamento de faringoamigdalite estreptocócica e sífilis (exceto a forma neurológica) |

| Penicilina V | | | | |
|--------------|----------------------|------------|------------------------------------|---|
| Tipo | Via de administração | Meia-vida | Dose e intervalo | Indicação |
| Pen-V-Oral | Via oral | 60 minutos | 20 a 40 mg/kg/d a cada 4 a 6 horas | Semelhante à penicilina procaína Pode ser usada na profilaxia de febre reumática |

1 Deve-se ter cuidado ao usar para *Streptococcus pneumoniae*, pois existem algumas cepas com alta resistência.

b) Semissintéticas (resistentes a penicilinas)

1. Oxacilina: pertencente à família das isoxazolilpenicilinas, não apresenta atividade contra anaeróbios. Sua meia-vida é de 30 a 60 minutos, e a eliminação é renal. A principal característica da droga é a resistência à ação das penicilinas produzidas por *Staphylococcus aureus*. A administração deve ser feita em intervalos de 4 horas. As indicações clínicas limitam-se ao tratamento de infecções ocasionadas por *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina, independentemente

da gravidade da doença. Dose habitual: de 100 a 200 mg/kg/d a cada 4 horas;

2. Meticilina: droga do mesmo grupo, porém não utilizada rotineiramente.

c) Aminopenicilinas

1. Ampicilina: apresenta estabilidade tanto para utilização oral quanto parenteral. Sua meia-vida é de 50 a 60 minutos, com eliminações renal e hepática. Há grande concentração na bile, e a passagem para o liquor situa-se em torno de 5 a 10% da concentração sérica, considerada baixa. Ainda assim, pode ser utilizada em meningites. É eficaz contra bactérias aeróbias Gram positivas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*), anaeróbias Gram positivas (*Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Actinomyces israelii*), determinadas aeróbias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* e não *typhi*, *Neisseria meningitidis*) e anaeróbias Gram negativas (*Bacteroides* spp., exceto *Bacteroides fragilis* e *Fusobacterium* spp.). Em comparação com outras penicilinas, apresenta maior atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis* e *Salmonella* spp. e menor atividade contra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Clostridium*. É indicada para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores (sinusite, otite, faringoamigdalite), infecções pulmonares, infecções urinárias, salmoneloses e meningites por *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*. Dose habitual: de 2 a 4 g/d, a cada 6 horas, via oral, e de 100 a 200 mg/kg/d IV com ajuste necessário para as insuficiências renal e hepática;

2. Amoxicilina: semelhante à ampicilina, mas com absorção oral mais efetiva, levando à permanência de concentrações séricas 2 vezes maiores. A meia-vida é de 1 hora e a concentração da droga no liquor é muito variável naqueles com meningite, não sendo indicada para esse caso. Sua única apresentação é oral. Apresenta atividade contra *Salmonella typhi* e é menos ativa contra *Shigella* spp. Em comparação com a ampicilina, apresenta maior ação contra infecções por *Haemophilus*. As indicações terapêuticas incluem o tratamento do *Helicobacter pylori* (droga adjuvante) e da doença de Lyme. A amoxicilina é a aminopenicilina mais utilizada para tratamentos pela via

oral por ter boa ação contra bactérias da cavidade oral, trato respiratório superior e inferior, seja sozinha ou conjugada com clavulanato. Isso indica que possui boa ação no tratamento de infecção de orofaringe e tonsilas por estreptococos, pneumonias e sinusites (no caso das sinusites, o tratamento deveria ser prolongado, o que dificulta a tomada 3x/d por 2 semanas). Dose habitual: de 1,5 a 3 g/d, dividida para a cada 8 horas, com ajuste necessário para as insuficiências renal e hepática.

d) Carboxipenicilinas

São derivados carboxílicos da penicilina G, destacando-se, principalmente, pela atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Há sinergismo de ação com aminoglicosídeos. Os principais são carbenicilina e ticarcilina, mas são pouco utilizados na prática.

e) Ureidopenicilinas

A piperacilina é um derivado semissintético piperazínico da ampicilina que apresenta maior atividade antimicrobiana do que a carbenicilina sobre as enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. Além da indicação para *Pseudomonas aeruginosa*, é recomendada também para *Klebsiella* spp. e *Proteus indol* positivo. A dose habitual é de 200 a 300 mg/kg/d a cada 4 a 6 horas. É necessário ajuste para as insuficiências renal e hepática. Não se deve usar para o sistema nervoso central, pois não tem boa penetração.

A resistência a penicilinas ocorre principalmente pela produção de enzimas que quebram o anel betalactâmico, as betalactamases.

10.3.1.2 Carbapenêmicos

São os antibióticos de espectro mais abrangente, com estrutura química semelhante à penicilina e substituição no anel tiazolidínico

do ácido 6-aminopenicilânico do enxofre por carbono, com presença de dupla-ligação. O mecanismo de resistência contra carbapenêmicos envolve a produção de carbapenemases, principalmente por enterobactérias como *Klebsiella*. Além disso, há resistência por meio da produção de metalobetalactamases, principalmente para *Pseudomonas* e *Acinetobacter*.

1. Imipeném: sua ação bactericida resulta da inibição da síntese da parede celular, apresenta grande estabilidade na presença de betalactamases e, por conseguinte, amplo espectro. O espectro de ação inclui bactérias Gram negativas, anaeróbios (exceto *Clostridium difficile*), cocos Gram positivos (exceto *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente – MRSA – e *Enterococcus*) e *Nocardia* spp. A meia-vida da droga é de 1 hora e a concentração líquórica naqueles com meninges inflamadas situa-se em torno de 10 a 40%. A administração deve ser realizada por via intravenosa. Na prática clínica, o imipeném deve ser reservado a infecções hospitalares graves por bactérias Gram negativas multirresistentes. A capacidade de induzir betalactamases em bacilos Gram negativos contra outros antimicrobianos reitera a necessidade do uso controlado da droga. Os efeitos adversos incluem náuseas e podem ocorrer convulsões e outras manifestações de neurotoxicidade. Elas acontecem com mais frequência em pacientes com lesão no sistema nervoso central, pacientes idosos com insuficiência renal ou quando a doença de base predispõe a convulsões;

2. Meropeném: tem estrutura química e espectro antimicrobiano semelhantes ao imipeném. A meia-vida da droga situa-se em torno de 1 hora, com eliminação renal e boa concentração líquórica. Com relação ao espectro de ação, em comparação ao imipeném, possui maior atividade contra bacilos Gram negativos (enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*) e menor eficácia contra cocos Gram positivos. A administração da droga é intravenosa, e a dose habitual é de 3 a 6 g/d, dividida a cada 8 horas. É necessário ajuste de dose para função renal. É utilizado como opção ao imipeném devido ao menor risco de convulsões. Para melhor efeito, a infusão prolongada em 3 horas é atualmente recomendada;

3. Ertapeném: é um carbapenêmico de espectro menor do que os outros, pois não tem ação sobre *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. É indicado para o tratamento de infecções em pacientes complicados, além de permitir o uso em hospital-dia ou

domiciliar, porque pode ser utilizado 1x/d via IV ou IM. A dose é de 1 g/d, com ajuste necessário para insuficiência renal. Apresenta boa eficácia contra enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), assim como os outros carbapenêmicos, mas com aplicação 1x/d.

10.3.1.3 Monobactâmico

O aztreonam é o principal representante. Seu espectro é exclusivo contra bactérias Gram negativas aeróbias, incluindo *P. aeruginosa*. A dose habitual é de 3 a 8 g/d, dividida para cada 8 horas ou para cada 6 horas, sendo necessário ajustar a dose para insuficiências renal e hepática.

10.3.1.4 Inibidores de betalactamase

Apresentam atividade antibacteriana mínima, mas são potentes. Além disso, são associados às penicilinas para obter espectro antimicrobiano mais amplo (incluindo anaeróbios) e atuam melhor nas enzimas codificadas por plasmídeos, apresentando pouca atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, diversas enterobactérias, *Staphylococcus epidermidis* e MRSA.

As bactérias produtoras de metalobetalactamases apresentam, no mínimo, resistência intermediária aos inibidores de betalactamase (mas sem ação contra o avibactam, inibidor de betalactamase mais recente).

1. Ácido clavulânico (amoxicilina): atua nas betalactamases produzidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e bactérias anaeróbias. As infecções respiratórias altas (sinusite, otite, amigdalite) e infecções de cavidade oral com etiologia anaeróbia constituem as principais indicações clínicas. A dose é de 1,5 g/d de

amoxicilina a cada 8 horas, sendo necessário ajuste pelas funções renal e hepática (em caso de insuficiência renal concomitante);

2. Sulbactam (ampicilina): possui perfil semelhante ao do ácido clavulânico, contudo apresenta também ação bactericida contra *Acinetobacter baumannii* resistente a cefalosporinas e quinolonas. A droga é administrada por via parenteral (IM ou IV), alcançando concentração sérica máxima em 15 a 30 minutos. No liquor, na presença de meninges inflamadas, há passagem de cerca de 30% da concentração sérica. A principal indicação está relacionada a infecções nosocomiais por *Acinetobacter baumannii*. É usado na dose de 2 a 6 g/d de ampicilina associada a 1 a 3 g/d de sulbactam, a cada 6 horas, necessitando de ajuste para as funções renal e hepática em caso de insuficiência renal;

3. Tazobactam (piperacilina): sua principal indicação clínica é o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* e de enterobactérias multirresistentes em ambiente hospitalar. A dose máxima é de 16 g/d de piperacilina + 2 g/d de tazobactam, a cada 6 horas, com ajuste necessário para as funções renal e hepática caso haja insuficiência renal. A infusão contínua em 4 horas é recomendada para melhor efeito do medicamento;

4. Avibactam (ceftazidima): novo inibidor de betalactamase, de classe diferente dos outros. Tem como principal diferença a ausência de anel betalactâmico, o que facilita sua ação contra as enzimas betalactamases mais potentes, como as metalobetalactamases. Já disponível no Brasil, em associação com a ceftazidima.

10.3.1.5 Cefalosporinas

Fazem parte do grupo dos betalactâmicos, pois sua estrutura química compreende esse núcleo no anel cefêmico. Apresentam grande semelhança de mecanismo de ação, espectro e efeitos adversos. Não devem ser usadas em endocardites estafilocócicas (baixa penetração na vegetação) e não são efetivas contra *Enterococcus* ou *S. aureus oxacilinorresistentes*. Esse grupo de antibióticos age por meio da inibição da síntese da parede celular bacteriana, com ação bactericida. A excreção da droga é predominantemente renal. São divididas em 4 gerações, discutidas a seguir.

a) Primeira geração

São indicadas para o tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus* meticilinossensível (abscessos cutâneos, foliculite, celulite), determinados *Streptococcus* (erisipela) e alguns bacilos Gram negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus mirabilis*). Entre as bactérias Gram positivas, as cefalosporinas (de todas as gerações) não apresentam atividade contra MRSA (a não ser por uma cefalosporina nova, a ceftarolina), Enterococcus, cepas de pneumococo totalmente resistentes a penicilina e *Listeria monocytogenes*. São utilizadas, habitualmente, na antibioticoprofilaxia cirúrgica e podem ser usadas durante a gestação.

- 1. Cefalexina:** está disponível em apresentação oral, com meia-vida em torno de 75 minutos e índice de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 10%. A dose é de 2 a 4 g/d, a cada 6 horas, com ajuste necessário para a função renal;
- 2. Cefadroxila:** é usada por via oral, na dose de 1 a 2 g/d, a cada 12 horas;
- 3. Cefalotina:** o perfil de sensibilidade e indicações é semelhante ao da cefalexina. A dose é de 4 a 12 g/d, a cada 6 horas;
- 4. Cefazolina:** é utilizada na dose de 3 a 6 g/d, a cada 8 horas, e é necessário ajuste para a função renal.

b) Segunda geração

As cefalosporinas de segunda geração apresentam maior ação contra as cefalosporinases (betalactamases). Apresentam ação, também, contra bactérias anaeróbias Gram positivas (semelhante à cefalosporina de primeira geração), cocos Gram negativos, *Haemophilus* e enterobactérias. *Pseudomonas aeruginosa* não é sensível ao uso das cefalosporinas de segunda geração.

- 1. Cefoxitina:** há ampliação do espectro de ação contra Gram negativos, com a inclusão de *Haemophilus* spp. A bactéria anaeróbia *Bacteroides fragilis* também é sensível à cefoxitina. Trata-se de uma droga frequentemente utilizada para profilaxia de infecções em

procedimentos cirúrgicos gastrintestinais. A dose utilizada é de 3 a 6 g/d, a cada 8 horas, com ajuste necessário para função renal;

2. Cefuroxima: tem ação contra *Haemophilus influenzae* e *E. coli* resistentes às cefalosporinas de primeira geração. É utilizada para profilaxia de cirurgia neurológica e cardíaca. A dose é de 2,25 a 4,5 g/d, a cada 8 horas, IV e IM, e 0,25 a 1 g/d, a cada 12 horas, via oral, com ajuste necessário para a função renal;

3. Cefaclor: tem, como principal indicação, o tratamento de infecções em que as cefalosporinas de primeira geração são hidrolisadas, como *H. influenzae*. Tem apresentação oral, com dose de 0,75 a 1,5 g/d, a cada 12 horas, sem necessidade de ajuste de dose para insuficiência renal.

c) Terceira geração

As cefalosporinas de terceira geração têm maior resistência às betalactamases e podem ser utilizadas no tratamento de infecções no sistema nervoso central, como meningites.

a) Cefotaxima: boa atividade contra diversos Gram positivos e Gram negativos, exceto *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Serratia* spp. Destaca-se a atividade contra enterobactérias, porém a sensibilidade do *Staphylococcus aureus* é inferior à cefalosporina de primeira geração. Indicada para tratamento de *Haemophilus* spp. produtores de betalactamase, meningites em neonatos, como droga de escolha, e, em adultos, para *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. No tratamento das peritonites bacterianas espontâneas, o uso da cefotaxima apresenta bons resultados e a medicação é considerada o tratamento de escolha. A dose é de 3 a 6 g/d, a cada 8 horas, e dose máxima de 12 g/d, com ajuste necessário para insuficiência renal;

b) Ceftriaxona: espectro de ação inclui patógenos Gram positivos e Gram negativos, não apresentando atividade contra anaeróbios, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. e *Listeria monocytogenes*. O uso da ceftriaxona não está indicado para MRSA ou pneumococos com elevado nível de resistência à penicilina. A ceftriaxona apresenta atividade inferior às

cefalosporinas de primeira geração nas infecções por bactérias Gram positivas. Entretanto, observa-se melhor atividade contra bacilos Gram negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp. e *Proteus* indol positivo. Outras bactérias dos gêneros *Yersinia*, *Eikenella*, *Pasteurella*, *Haemophilus* e *Moraxella* também apresentam sensibilidade. As principais indicações clínicas incluem meningoencefalites bacterianas (pneumococo, meningococo, *Haemophilus* e bacilos Gram negativos), abscessos cerebrais em todas as faixas etárias e pneumonias comunitárias. Infecções sistêmicas graves por bacilos Gram negativos também constituem indicações para o uso de ceftriaxona. A dose é de 2 a 4 g/d, a cada 12 horas, e a dose de 4 g/d é reservada para o tratamento de meningites, sendo necessário ajuste para a insuficiência hepática.

d) Terceira geração com ação anti-*Pseudomonas*

1. Ceftazidima: destaca-se das demais cefalosporinas de terceira geração pela atividade anti-*Pseudomonas*. Trata enterobactérias, *Haemophilus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Apresenta atividade contra cocos Gram positivos inferiores às cefalosporinas de primeira geração. Baixa atividade contra o pneumococo. A ceftazidima deve ser reservada para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, como pneumonias, pielonefrites, meningoencefalites e osteomielites. Deve-se observar o perfil de sensibilidade na instituição, uma vez que o surgimento de cepas resistentes de *Pseudomonas* é bastante comum em nosso meio. A dose é de 4 a 6 g/d, a cada 8 horas, com ajuste necessário para a função renal.

e) Quarta geração

As cefalosporinas de quarta geração foram desenvolvidas com o intuito de conservar a boa atuação contra bacilos Gram negativos (incluindo a *P. aeruginosa*) e ampliar o espectro, na tentativa de recuperação da atividade contra bactérias Gram positivas, em especial o *Staphylococcus*.

A cefepima pode ser utilizada por via intravenosa ou intramuscular. Mantém a atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e é melhor para

Gram negativos do que a ceftazidima. Em relação aos Gram positivos, possui atividade contra o *Staphylococcus aureus* meticilinossensível e alguns *Streptococcus*, incluindo o pneumococo e excetuando os enterococos. As principais indicações estão relacionadas às infecções hospitalares graves (pneumonias, meningites etc.) por bacilos Gram negativos sensíveis, sem etiologia determinada ou como antimicrobiano inicial no neutropênico febril. A dose é de 2 a 4 g/d, a cada 12 horas, com ajuste necessário para a função renal.

f) Cefalosporinas não classificadas em nenhuma das gerações anteriores

1. Ceftarolina: tem a principal vantagem de cobertura para Gram positivos meticilinoresistentes, principalmente o estafilococo (MRSA) – nenhuma cefalosporina mantém essa capacidade. No que tange à cobertura de Gram negativos, mantém o bom espectro de cefalosporinas de quarta geração, sem exercer cobertura para *Pseudomonas*, já que a cefalosporina de quarta geração o faz e produz carbapenemase ou ESBL. A indicação na bula para esse medicamento é para tratamento de infecções complicadas de pele e pneumonias com boa penetração pulmonar. Como não tem ação contra todas as bactérias como uma cefalosporina de quarta geração (não trata *Pseudomonas*), não foi autorizada a ser classificada como quinta geração, apesar da indicação inicial e de muita confusão em provas de concursos médicos;

2. Ceftolozana: é utilizada apenas em associação a um inibidor de betalactamase, o tazobactam. A associação ceftolozana e tazobactam (Zerbaxa®) foi lançada no Brasil em 2018 com a principal finalidade de ter ação contra Gram negativos produtores de betalactamases de espectro estendido (ESBL). Lembrando que, antes dessa droga, nenhuma cefalosporina tinha ação efetiva contra os ESBLs e os carbapenêmicos eram a única escolha entre os betalactâmicos para tratamento de ESBL. É licenciada para tratamento de infecções do trato urinário e infecções complicadas abdominais, além de pneumonia associada à ventilação mecânica. Não tem atividade contra anaeróbios (*B. fragilis*, por exemplo) nem contra Gram positivos (como enterococo e estafilococo).

Quadro 10.4 - Pontos importantes sobre cefalosporinas

| Tipo | Características |
|---|---|
| Primeira geração | <p>Boa opção para tratamentos de infecções de pele, desde que na dose certa. Por exemplo, cefalexina na dose de 1 g, a cada 6 horas, para celulite infecciosa</p> <hr/> <p>Sem risco para gestantes e é uma boa opção para tratamento de infecções do trato urinário</p> <hr/> <p>Utilizadas em ambiente hospitalar para profilaxias; geralmente não é utilizada para tratamento, por exemplo, a cefazolina</p> |
| Segunda geração | <p>Melhor posologia em relação à primeira geração, com espectro parecido</p> <hr/> <p>Também utilizadas para profilaxia. Se usar para profilaxia, não utilizar para tratamentos. Por exemplo, cefuroxima</p> |
| Terceira geração | <p>O perfil da ceftriaxona a torna o antibiótico mais utilizado em internações para tratamentos iniciais</p> <hr/> <p>Ceftazidima não possui mais ação anti-<i>Pseudomonas</i> como antes</p> |
| Quarta geração | <p>É a droga anti-<i>Pseudomonas</i> de escolha atual no ambiente hospitalar</p> |
| Cefalosporinas não classificadas em gerações anteriores (mais recentes) | <p>Ceftarolina: disponível no Brasil, tem boa penetração para MRSA em tratamento de pele. Não tem cobertura, porém, contra <i>Pseudomonas</i></p> <hr/> <p>Ceftolozana: usada em associação com tazobactam, com principal ganho o tratamento de ESBL. Trata <i>Pseudomonas</i>, mas não age contra anaeróbios e Gram positivos</p> |

g) Resistência

- 1. Grupo CESP (*Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia, Proteus*):** produzem resistência guiada pelo gene ampC. Tem resistência às cefalosporinas de terceira geração. Droga de escolha nesse tipo: cefalosporinas de quarta geração;
- 2. ESBL:** resistência às cefalosporinas de terceira e de quarta geração; a droga de escolha para este grupo são os carbapenêmicos;
- 3. Metalobetalactamases:** resistência às cefalosporinas de terceira e de quarta geração e carbapenêmicos. Droga de escolha para este grupo: polimixinas.

10.3.2 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos têm sua atividade aumentada e sua toxicidade diminuída quando usados em dose única diária

Um aspecto importante com relação ao uso desse grupo de medicamentos é a constatação de que sua atividade aumenta e sua toxicidade diminui quando usado em dose única diária. Essa recomendação vale para todas as infecções, embora não tenha sido adequadamente testada em meningites e endocardites, portanto, para infecções graves como estas, deve-se manter a dose do aminoglicosídeo habitual (2 ou 3x/d).

Os aminoglicosídeos são, em geral, indicados ao tratamento de enterobactérias, bacilos Gram negativos (observar padrão de sensibilidade) e terapêutica combinada no tratamento de endocardites ou outras infecções graves por cocos Gram positivos – situações em que não se pode usar dose única diária. Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade e ototoxicidade, principalmente afetando a função vestibular. Podem causar bloqueio neuromuscular e miopatias em pessoas com miastenia ou que estão em uso de bloqueadores neuromusculares. Deve-se ter atenção à função renal durante o uso. Normalmente, a insuficiência renal associada a aminoglicosídeos aparece após 1 semana de utilização da medicação e é não oligúrica.

Têm ótima ação para potencializar efeito de outros antimicrobianos (sinergismo), especialmente de betalactâmicos. E em produtores de carbapenemases pode ser a única droga sensível. Por exemplo: KPC resistente também à polimixina.

Existem 3 mecanismos conhecidos de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos: alteração dos sítios de ligação no ribossomo, alteração na permeabilidade e modificação enzimática da droga. O desenvolvimento de resistência durante o tratamento é raro.

- 1. Streptomicina:** usada no tratamento da tuberculose (casos resistentes), brucelose, peste e tularemia. É frequentemente usada com penicilinas para potencializar a primeira classe em infecções graves por enterococos. A dose habitual é de 15 mg/kg/d, em dose única, IV ou IM, com ajuste necessário para insuficiência renal;
- 2. Neomicina:** é utilizada, principalmente, para o tratamento da encefalopatia hepática. Apresenta menor nefrotoxicidade e a dose é de 2 a 8 g, dividida em 4 doses;
- 3. Amicacina:** usada em infecções graves por enterobactérias e bacilos Gram negativos. A dose habitual é de 15 mg/kg/d IV, a cada 12 horas, ou em dose única, com ajuste necessário para insuficiência renal;
- 4. Gentamicina:** as indicações são semelhantes às do uso da amicacina. A dose habitual é de 3 a 6 mg/kg/d, IV ou IM, a cada 8 ou 12 horas, sendo necessário ajuste para função renal.

A gentamicina e a neomicina, assim como quase todos os aminoglicosídeos, devem ser usadas com precaução em pacientes que apresentem distúrbios neuromusculares, como miastenia *gravis*, parkinsonismo ou botulismo infantil. Essas drogas podem piorar a debilidade muscular devido aos efeitos de curare sobre a junção neuromuscular.

10.3.3 Macrolídeos

Os macrolídeos atuam na inibição da síntese proteica, impedindo a fixação do RNA transportador ao ribossomo e bloqueando a disponibilidade de aminoácidos. Podem apresentar atividade bactericida ou bacteriostática. Os efeitos adversos incluem náuseas,

diarreia, dor abdominal, dispepsia e tonturas. Existe associação da eritromicina ao prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas.

O uso de macrolídeos pode levar a estenose hipertrófica de piloro em recém-nascidos que utilizaram eritromicina ou azitromicina. Especificamente sobre a azitromicina, Eberly *et al.* (2015) mostraram risco aumentado no seu uso em recém-nascidos entre 15 e 42 dias de vida.

Os 2 macrolídeos mais amplamente utilizados atualmente são a azitromicina, que apresenta melhor posologia, e a claritromicina.

1. Eritromicina: há 4 formas de apresentação farmacológica da droga, sem disponibilidade do modo parenteral no Brasil. A formulação oral inclui base, estearato, etilsuccinato e estolato, esta última com uso proibitivo na gestação. A eritromicina não ultrapassa a barreira hematoliquórica e, mesmo em casos de meninges inflamadas, é inadequada a concentração liquórica. A eliminação da droga é predominantemente hepática e renal. Os agentes suscetíveis incluem bactérias aeróbias Gram positivas (*Staphylococcus* meticilinossensível, *Streptococcus*, corinebactérias, *Listeria monocytogenes*), cocos Gram negativos (gonococo e meningococo), espiroquetas (*Treponema* spp. e *Leptospira* spp.), actinomicetos, *Rickettsia*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, micobactérias (espécies não tuberculosis) e alguns anaeróbios. Os bacilos Gram negativos são naturalmente resistentes à eritromicina. Ocorre resistência cruzada com outros macrolídeos e lincosaminas. A eritromicina pode substituir a penicilina naqueles com antecedente de hipersensibilidade à droga e constitui primeira escolha em casos de difteria, coqueluche – junto à azitromicina –, eritrasma e acne. Da mesma forma, é a droga de escolha nas “pneumonias atípicas”, provocadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia trachomatis*, assim como nas uretrites ocasionadas por *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*. A dose habitual é de 1 a 2 g/d, a cada 6 horas, com ajuste necessário para função renal;

2. Claritromicina: macrolídeo semissintético derivado da eritromicina, apresenta atividade contra *Streptococcus* (incluindo o pneumococo) e *Staphylococcus* cerca de 4 vezes maior do que a eritromicina. Também apresenta atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Toxoplasma gondii*. As indicações clínicas principais incluem faringites, amigdalites, otites e sinusites purulentas. As pneumonias bacterianas, como as causadas por pneumococo, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*, apresentam boa resposta clínica. Quadros de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* devem receber esquemas terapêuticos com a inclusão de claritromicina. A dose habitual é de 1 a 2 g/d, a cada 12 horas, com necessidade de ajuste para funções renal e hepática (se houver insuficiência renal);

3. Azitromicina: macrolídeo, também derivado da eritromicina, apresenta melhor atividade contra bactérias Gram negativas, porém tem menor eficácia contra cocos e bacilos Gram positivos. Bacilos Gram negativos, como *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Pseudomonas*, são, naturalmente, resistentes à ação da azitromicina, que pode ser utilizada para o tratamento de infecções respiratórias agudas (otites, sinusites, pneumonias), uretrites e cervicites ocasionadas pela *Chlamydia trachomatis*, cancro mole (*H. ducreyi*) e doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*). A dose habitual em infecções leves é de 500 mg no primeiro dia e, do segundo ao quinto, de 250 mg. Quanto àqueles com infecções mais graves, especificamente pneumonia comunitária, a dose é de 1 g/d, IV ou VO, sendo necessário o ajuste para função renal. Não há passagem da azitromicina na barreira placentária, portanto não deve ser usada para tratamento do feto. É o antimicrobiano de escolha para o tratamento de infecções respiratórias agudas, como otites, sinusites e pneumonias;

4. Roxitromicina: a apresentação da droga é via oral. As indicações incluem infecções respiratórias altas e baixas (faringite, otite, sinusite, amigdalite e bronquite), uretrites não gonocócicas e piodermites. A dose habitual é de 300 mg/d, a cada 12 horas ou 1x/d, sendo necessário ajuste para as funções renal e hepática (se houver insuficiência renal).

10.3.4 Lincosamidas (lincomicina/clindamicina)

As lincosamidas são medicações com algumas similaridades com os macrolídeos. Atualmente, a clindamicina é a única medicação utilizada da classe e inibe a síntese proteica por intermédio da ligação com a subunidade 50S ribossomal (efeito bacteriostático). Apresenta espectro de ação contra, basicamente, bactérias aeróbias Gram positivas e bactérias anaeróbias. A meia-vida da droga é de aproximadamente 2,5 a 3 horas, com índice de ligação proteica de 84%, excreção renal e penetração líquórica ineficiente, mesmo em meninges inflamadas. As indicações clínicas incluem infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* (celulite, furunculose etc.), infecções de cavidade oral, osteomielite, infecções por bactérias anaeróbias (exceto *Clostridium difficile*) e alternativa ao tratamento de toxoplasmose e pneumocistose. Além disso, é ótima opção para cobertura de estafilococos sensíveis a meticilina, e, por vezes, MRSA. Seu principal efeito colateral é o risco de colite pseudomembranosa.

Existente na apresentação oral e intravenosa, sua dose habitual é de 600 a 2.700 mg/d, a cada 6 ou 8 horas, com ajuste necessário apenas na insuficiência renal grave. Em pacientes com *Staphylococcus aureus* MRSA, a clindamicina pode ser uma opção – inclusive oral, desde que demonstrada sensibilidade em antibiograma (nunca de forma empírica). Os efeitos colaterais incluem anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, estando associada à colite pseudomembranosa. A lincomicina não é mais habitualmente utilizada e foi plenamente substituída pela clindamicina, que tem menos efeitos colaterais.

10.3.5 Quinolonas

São derivadas do composto quinoleína, substância presente em vários alcaloides e drogas antimaláricas sintéticas. Apresentam ação bactericida, agindo por inibição da DNA-girase. As quinolonas podem levar a náuseas, vômitos, dispepsia e outros efeitos gastrintestinais. Também é descrito aumento de transaminases.

10.3.5.1 Primeira geração

O ácido nalidíxico possui ação bactericida contra bactérias Gram negativas, entretanto não tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. A concentração em vias urinárias é elevada, contrastando com a reduzida concentração tissular. A apresentação da droga é oral e sua concentração liquórica é baixa, portanto inadequada para o tratamento de meningoencefalites. A principal indicação é o tratamento de infecções urinárias baixas por enterobactérias do trato urinário. É pouco utilizada atualmente devido à grande resistência e ao uso a cada 6 horas.

10.3.5.2 Segunda geração

Ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, o que não acontece na de primeira geração. O norfloxacino é disponibilizado somente para uso oral, apresentando baixa taxa de absorção e, conseqüentemente, nível sérico insuficiente para infecções sistêmicas. Entretanto, tem excelente concentração em vias urinárias, justificando seu uso em infecções urinárias baixas. A excreção da droga é renal, com espectro de ação incluindo grande parte dos bacilos Gram negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Yersinia* spp., *Morganella* spp. e *Citrobacter* spp.), *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. e *Pseudomonas* spp. As indicações clínicas incluem infecções urinárias baixas, profilaxia de infecções urinárias recidivantes, prostatites nas quais o agente etiológico seja a *Escherichia coli* e uretrite/cervicite por *Neisseria gonorrhoeae*. A dose é de 800 mg/d, a cada 12 horas, necessitando de ajuste para as funções renal e hepática.

10.3.5.3 Terceira geração

As quinolonas de terceira geração têm um espectro de ação contra enterobactérias, *Staphylococcus*, *Neisseria* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, possuindo atividade pouco eficaz contra *S. pneumoniae*. Têm pouca penetração no trato respiratório baixo e, por isso, não devem ser usadas no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade isoladamente. A administração da droga pode ser feita

por via oral ou parenteral e a eliminação é predominantemente renal.

1. Ciprofloxacino: pode ser utilizado no tratamento de infecções por enterobactérias, *Staphylococcus*, *Neisseria* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Deve-se, obrigatoriamente, atentar ao perfil de sensibilidade dos patógenos na instituição. As principais indicações incluem infecções urinárias altas e baixas, salmoneloses (incluindo febre tifoide), shigeloses, osteomielites, infecções das vias biliares e respiratórias (*Haemophilus* e enterobactérias). Deve-se ressaltar que o ciprofloxacino não apresenta atividade adequada contra *Streptococcus*, em especial *S. pneumoniae* (assim, não se recomenda para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade). A dose é de 500 a 1.500 mg/d, a cada 12 horas, VO, ou 400 a 1.600 mg/d, a cada 8 ou 12 horas, IV, sendo necessário ajuste para as funções renal e hepática;

2. Ofloxacino: reservado atualmente apenas para tratamento de *M. tuberculosis* pelo Ministério da Saúde. É usado a cada 12 horas na dose de 400 a 800 mg.

10.3.5.4 Quinolonas respiratórias

1. Levofloxacino: não deve ser usado para o tratamento de meningites bacterianas. O espectro de ação inclui patógenos Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*), Gram negativos (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*) e agentes como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* spp. O levofloxacino está indicado, preferencialmente, nas infecções respiratórias (alta e baixa), uma vez que a concentração tecidual, principalmente nas primeiras 24 horas, é considerada bastante satisfatória, além da sensibilidade da maioria dos patógenos. Outras indicações incluem infecções do trato urinário, gastrointestinal e de partes moles. A dose é única, de 500 mg/d, oral ou intravenosa, com ajuste necessário para as funções renal e hepática; alguns autores recomendam dose de 750 mg/d para pneumonias;

2. Moxifloxacino: apresentações são oral e intravenosa, com dose única de 400 mg/d, com ajuste necessário para as funções renal e hepática;

3. Gemifloxacino: espectro semelhante ao do levofloxacino, porém com ação antipneumocócica até 30 vezes mais potente *in vitro*. Apresenta grande quantidade de *rash* relacionado ao uso, por isso tem sido questionada sua retirada do mercado. A dose é de 320 mg a cada 24 horas, via oral apenas.

10.3.6 Derivados da sulfa

Os principais agentes utilizados na prática médica são a sulfadiazina e a associação do sulfametoxazol (SMX) a uma diaminopirimidina, a trimetoprima (TMP).

As sulfas são ferramentas importantes no tratamento de doenças oportunistas ou em pacientes imunodeprimidos.

1. SMX: na maioria das infecções, usam-se 800 mg de SMX com 160 mg de TMP a cada 12 horas (IV ou IM), para pneumocistose, ou 75 a 100 mg/kg/d de SMX e 15 a 20 mg/kg/d de TMP, com a dose dividida a cada 6 ou 8 horas por 21 dias. É necessário ajuste para as funções renal e hepática. O espectro de ação engloba cocos Gram positivos (sensibilidade variável), fungos como *Pneumocystis jirovecii*, protozoários como *Isospora belli*, micobactérias como *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium scrofulaceum* e espécies como *Nocardia asteroides*. O SMX-TMP é a medicação de escolha para pneumocistose, isosporíase e nocardiose. Habitualmente, é utilizado para infecções urinárias (baixas) não complicadas por agentes sensíveis, donovanose, legionelose, salmonelose, doença de Whipple (terapia combinada), alternativa para toxoplasmose e infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*. Podem ocorrer reações cutâneas com dermatite esfoliativa, Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica, principalmente em idosos, mas são raras. O SMX em associação com TMP pode ser ainda opção para tratamento de infecções por *Staphylococcus* MRSA, desde que devidamente identificada sensibilidade em cultura. Entretanto, para tratamentos prolongados, é necessária a associação com outro antimicrobiano para evitar resistência;

2. Sulfadiazina: apresenta propriedades semelhantes às do SMX e é utilizada, prioritariamente, no tratamento de paracoccidioidomicose e toxoplasmose, em doses e esquemas variados.

10.3.7 Glicopeptídios

Os glicopeptídios são agentes bactericidas que atuam inibindo a síntese e o agrupamento do peptidoglicano da parede celular e alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática e a síntese do RNA. Entre as principais drogas da classe de glicopeptídios, destacam-se a vancomicina e a teicoplanina.

1. Vancomicina: as principais indicações clínicas envolvem infecções por agentes etiológicos, como o MRSA, *Enterococcus* resistente à ampicilina, pneumococo resistente à penicilina, *Clostridium difficile* (colite induzida por uso de antimicrobianos) e *Staphylococcus epidermidis* (principalmente naqueles com dispositivos intravasculares, próteses e imunossuprimidos). A associação a aminoglicosídeos (gentamicina/estreptomicina) no tratamento de infecções por *Enterococcus* é utilizada para o tratamento em casos graves. A administração da vancomicina é realizada por via intravenosa, reservando-se a via oral, exclusivamente, aos casos de colite por *C. difficile*. Atravessa a barreira hematoencefálica somente em meninges inflamadas. A dose habitual é de 15 mg/kg/d (normalmente 2 g/d), em geral a cada 12 horas, necessitando de ajuste para função renal, de preferência com a dosagem de vancomicina sérica. Pode causar ototoxicidade e reações cutâneas e, em casos extremos, evoluir com a síndrome “do homem vermelho”, caracterizada por prurido e exantema eritematoso. Nefrite intersticial e necrose tubular aguda podem ocorrer, assim como reações de anafilaxia e quadros reversíveis de neutropenia. A dosagem sérica em pacientes com insuficiência renal, é necessária e a medicação em associação com a rifampicina e aminoglicosídeos pode ser sinérgica contra alguns Gram positivos. Discute-se cada vez mais a correção da dose dessa droga para obesos;

2. Teicoplanina: o mecanismo de ação, o espectro e a eliminação são semelhantes aos da vancomicina. Possui meia-vida mais longa e pode-se utilizar dose única diária intramuscular. As indicações são semelhantes às da vancomicina, com possibilidade de administração ambulatorial por ser dose única diária em apresentações intravenosa e

intramuscular, e alternativa terapêutica para reações de hipersensibilidade à vancomicina. Não há passagem da droga pela barreira hematoencefálica, mesmo em meninges inflamadas. A dose habitual é de 400 a 800 mg/d em dose única IM ou IV e não são necessários ajustes para a função renal ou hepática.

10.3.8 Cloranfenicol

O espectro de ação inclui bactérias Gram positivas aeróbias, como *Streptococcus* (pneumococo, *Enterococcus*, grupo *viridans*), *Staphylococcus aureus* (meticilinossensível) e *epidermidis*, *Listeria monocytogenes* e *Corynebacterium diphtheriae*. Bactérias Gram negativas, como *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp. e *Klebsiella* spp., também apresentam sensibilidade. O cloranfenicol possui atividade contra anaeróbios, como *Clostridium* e *Bacteroides fragilis*, e outros patógenos, como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* e *Bartonella*.

Alguns micro-organismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp. e *Proteus rettgeri*, são naturalmente resistentes, enquanto algumas enterobactérias, como *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Bacteroides fragilis*, desenvolvem resistência secundária à droga.

A utilização do cloranfenicol é restrita a determinadas situações específicas, como abscesso cerebral (excelente penetração líquórica e atividade contra anaeróbios), salmonelose e meningite por *Haemophilus* em crianças. É eficaz no tratamento de rickettsioses (febre Q, febre maculosa, tifo epidêmico), bartoneloses e infecções por anaeróbios, como *Bacteroides fragilis* (apendicite, pelvipertonite, aborto séptico, perfuração de vísceras, abscessos). A dose habitual é de 50 a 100 mg/kg/d, a cada 6 horas, com ajuste necessário para as funções renal e hepática por via oral ou intravenosa.

Os efeitos adversos incluem aplasia de medula óssea e acometimento clínico raro, que pode ocorrer a cada 60.000 pacientes. Como atravessa a placenta e é encontrado no leite, seu uso deve ser evitado

em gestantes e lactantes. Recém-nascidos prematuros podem desenvolver síndrome cinzenta com distensão abdominal e cianose.

10.3.9 Tetraciclina (tetraciclina e doxiciclina)

As tetraciclina são antimicrobianos caracterizados pela presença do anel tetracíclico em sua estrutura molecular e apresentam ação bacteriostática, pois agem inibindo a síntese proteica bacteriana. Ligam-se, de maneira reversível, à porção 30S do ribossomo, bloqueando a ligação do RNA transportador e impedindo a síntese proteica. As principais são a tetraciclina, a oxitetraciclina (ação curta) e a doxiciclina (ação longa). Na prática clínica, utilizam-se, em nosso meio, a tetraciclina e a doxiciclina, respectivamente, tetraciclina de ação curta e longa, que serão discutidas conjuntamente.

O espectro de ação inclui diversas bactérias aeróbias e anaeróbias, porém o surgimento de resistência e toxicidade determinaram muitas restrições com relação às indicações clínicas, constituindo alternativa terapêutica para muitas infecções. As indicações incluem doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), brucelose (terapia combinada), granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*), infecções por *Chlamydia trachomatis* (linfogranuloma venéreo, tracoma), *Chlamydia pneumoniae* (pneumonias), *Helicobacter pylori*, moléstia inflamatória pélvica aguda, rickettsioses, espiroquetas (leptospirose e sífilis) e cólera. A dose habitual é de 1 a 2 g/d, a cada 6 horas, VO, para as tetraciclina. A doxiciclina é usada em dose de 200 mg/d, a cada 12 horas, sendo necessário ajuste para as funções renal e hepática.

Os efeitos adversos gastrintestinais são comuns, como dispepsia, náuseas e vômitos. É possível ocorrer pancreatite, assim como retardo no desenvolvimento ósseo e escurecimento dentário de crianças, podendo ser associados à hipoplasia do esmalte, e, por isso, a administração é desaconselhada a menores de 8 anos. É possível haver interferência na ação renal do hormônio antidiurético.

10.3.10 Derivados imidazólicos

O principal é o metronidazol, derivado do 5-nitroimidazólico, cujo mecanismo de ação é a inibição da replicação do DNA. É ativo contra a maioria dos anaeróbios Gram negativos, incluindo Bacteroides e muitas espécies de *Clostridium*. Também é ativo contra vários protozoários e parasitas, como *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*.

As indicações clínicas abrangem perfuração intestinal, peritonites e pelvipertonites, apendicite perfurada, aborto séptico, abscessos (hepático, cerebral etc.) e colite pseudomembranosa. O metronidazol também pode ser utilizado no tratamento combinado da úlcera por *Helicobacter pylori* e é o tratamento preferido para colite pseudomembranosa.

A dose habitual é:

1. **Giardia:** 750 mg/d a cada 8 horas;
2. ***E. histolytica*:** 1,5 a 2 g/d a cada 8 horas;
3. **Anaeróbios:** 1,5 a 2 g/d, a cada 8 ou 12 horas, IV ou VO.

A dose deve ser ajustada para insuficiência renal grave e insuficiência hepática. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, gosto metálico, neuropatias (raras) e efeito “antabuse”. É o único antibiótico que não pode ser administrado com álcool. Também não pode ser administrado com ritonavir (contém álcool na dissolução) ou dissulfiram quando em associação com álcool. Interage, ainda, com varfarina e não deve ser usado na gravidez nem na lactação.

O tinidazol é outro agente imidazólico mais potente do que o metronidazol contra *Trichomonas vaginalis*.

10.3.11 Polimixinas

As polimixinas são antimicrobianos polipeptídios com mecanismo de ação distinto dos demais antimicrobianos utilizados atualmente.

Dessa forma, a possibilidade de resistência cruzada com outros antimicrobianos é muito remota, permitindo que as polimixinas sejam ativas contra muitas espécies de bactérias multirresistentes. As polimixinas interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias Gram negativas, retirando cálcio e magnésio, necessários para a estabilidade da molécula de polissacarídeo. Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta no aumento da permeabilidade da membrana, com rápida perda do conteúdo celular e morte da bactéria.

1. Colistina: é o principal agente do grupo, derivado da polimixina E. Apresenta pouca atividade antimicrobiana, mas no organismo humano é hidrolisada liberando a polimixina E, que é ativa. O espectro inclui quase todos os bacilos Gram negativos aeróbios, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. e outros. Está voltando a ser muito usada para o tratamento de bactérias Gram negativas multirresistentes e possui atividade contra *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Serratia* spp. A medicação apresenta efeitos colaterais, sendo o principal a nefrotoxicidade, mas pode levar, ainda, a bloqueio neuromuscular, neurotoxicidade e alteração da coloração da pele (cor cinzenta). Pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular. A dose habitual é de 2,5 mg/kg/d, dividida em 2 doses (máximo: 300 mg/d, em média 200 mg/d), com ajuste de dose necessário para a função renal (1.000.000 de unidades = 33,3 mg);

2. Polimixina B: tem o mesmo espectro da colistina. Por ser mais barata, é a droga mais frequente nos hospitais brasileiros em comparação com a colistina. Sua dose é de 20.000 a 25.000 UI/kg/d a cada 8 ou 12 horas. Seu uso cresceu bastante em razão dos surtos recentes de KPC, nos quais as opções terapêuticas são cada vez mais escassas.

10.3.12 Oxazolidinonas

As oxazolidinonas compreendem uma nova classe de drogas lançada no mercado brasileiro em 2000 como opção aos glicopeptídios para tratamento de cocos Gram positivos resistentes à vancomicina. O único representante dessa classe é a linezolida.

A linezolida age por intermédio da inibição da síntese proteica por se fixar na subunidade 50S do ribossomo. É bacteriostática contra a maioria dos micro-organismos sensíveis, e o espectro de ação abrange *Staphylococcus aureus* (mesmo resistentes à meticilina), *Staphylococcus coagulase* negativo, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. Não há ação contra a maioria dos patógenos Gram negativos. A administração pode ser por via oral ou intravenosa e a dose habitual é de 1.200 mg/d a cada 12 horas.

10.3.13 Estreptograminas

As estreptograminas incluem a combinação quinupristina e dalfopristina e pertencem aos grupos B e A. A medicação realiza a inibição da síntese proteica por meio da ação sobre o ribossomo e são bacteriostáticas isoladamente. *In vitro*, a associação é sinérgica e bactericida.

O espectro de ação dessa associação inclui *Enterococcus faecium* (inclusive os resistentes à vancomicina), *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus pneumoniae*, portanto, infecções por cocos Gram positivos. É importante salientar que não possui boa atividade contra *Enterococcus faecalis*.

É considerada uma alternativa terapêutica contra infecções por agentes sensíveis em pacientes com intolerância a outras drogas, ou por agentes resistentes a glicopeptídios e penicilinas. Seu uso é intravenoso e a dose habitual é de 22,5 mg/kg/d a cada 8 horas.

10.3.14 Lipopeptídios tricíclicos

Esta nova classe de antibióticos apresenta apenas 1 representante, a daptomicina. É efetiva no tratamento de bactérias Gram positivas, inclusive MRSA e *Enterococcus* resistentes à vancomicina. É aprovada para o uso em endocardites por *S. aureus* de câmaras cardíacas direitas e a única razão disso é que foi estudada

inicialmente nessa população, mas *off label* é utilizada para endocardites causadas por Gram positivos em geral.

Possui apresentação apenas intravenosa e é realizada, 1 vez ao dia, na dose de 4 mg/kg, se infecções de pele, e na dose de 6 mg/kg, se infecções na corrente sanguínea ou cardíaca. A apresentação é de 500 mg e a droga não pode ser usada para infecções pulmonares por não ter concentração nesse sítio. Com a possibilidade de resistência de estafilococos à vancomicina (primeiro caso descrito no Brasil em 2015), há escolha para uso de daptomicina como droga de tratamento também nesse perfil de infecção desde que o sítio de ação seja o correto para uso da droga.

10.3.15 Glicilciclinas

A tigeciclina é a única representante da classe das glicilciclinas, que é derivada da minociclina. Seu espectro de ação é contra Gram positivos em geral (incluindo MRSA e *Enterococcus multirresistentes*); Gram negativos em geral (incluindo KPC e *Acinetobacter multirresistente*); *Mycoplasma pneumoniae* e, ainda, anaeróbios como *Bacteroides fragilis* e *Peptostreptococcus*, mas não tem ação contra *Pseudomonas*.

10.4 ANTIFÚNGICOS

10.4.1 Azóis

A família dos azóis pode ser dividida em 2 grupos: os imidazóis (clotrimazol, cetoconazol, miconazol) e os triazóis (fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol). Atuam, primariamente, inibindo a enzima lanosterol 14-alfadimetilase, que é citocromo P-450-dependente e necessária para a conversão do lanosterol em ergosterol. Este último é um componente essencial da membrana celular dos fungos, de modo que ocorre aumento da permeabilidade da membrana celular fúngica, resultando em lise e morte celular.

10.4.1.1 Imidazóis

Os imidazóis têm atividade contra leveduras e dermatófitos e são efetivos contra *Candida albicans*, embora não sejam ativos contra outras espécies de *Candida*. O cetoconazol apresenta, também, atividade contra *Malassezia furfur*, *Pityrosporum orbiculare* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

1. Clotrimazol: os pacientes com essa medicação devem ter função hepática monitorizada no início e durante o tratamento, pois existem relatos de hepatotoxicidade. Efeitos gastrintestinais leves também podem ocorrer e o uso da medicação tópica pode causar prurido, queimação ou irritação local. As doses utilizadas são:

- a) Candidíase orofaríngea: 10 mg, VO, 5x/d, por 14 dias;
- b) Candidíase cutânea, pitiríase versicolor, *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea corporis*: creme, loção ou solução a 1%, aplicar 2x/d, durante 2 semanas, no mínimo.

2. Miconazol: a formulação tópica é utilizada para *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *pitiríase versicolor* e candidíase cutânea. Deve ser aplicada 2x/d, com melhora dos sintomas em torno de 2 dias após o início do tratamento que, no entanto, deve ser mantido por, no mínimo, 2 semanas. A dose para o tratamento intravenoso varia de 200 a 1.200 mg por infusão até 3x/d, chegando à dose total diária de até 3.600 mg, a depender da severidade da infecção e da suscetibilidade do micro-organismo causador. O tempo de tratamento varia de 2 a 20 semanas e pode ser necessário um novo tratamento por recidiva ou reinfecção;

3. Cetoconazol: o creme a 2% é indicado no tratamento de *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, pitiríase versicolor, dermatite seborreica e candidíase cutânea e deve ser aplicado 1x/d nas áreas afetadas. O tratamento dura 2 semanas, à exceção da *tinea pedis*, que deve ser tratada por 6 semanas. O xampu a 2% pode ser utilizado no tratamento da caspa e deve ser aplicado 2x/sem durante 4 semanas. O tratamento por via oral está indicado em candidíase mucocutânea crônica, candidúria, candidíase oral, blastomicose, histoplasmoze, cromomicose e paracoccidioidomicose. A documentação da infecção fúngica deve ser feita antes do início do tratamento. A dose inicial é de 200 mg, 1x/d, e o tratamento deve ter duração de 1 a 2 semanas para candidíase e de no mínimo 6 meses para as outras micoses. Pacientes com candidíase mucocutânea podem necessitar de tratamento de

manutenção. O cetoconazol não deve ser utilizado para meningites fúngicas, pois tem baixa penetração no sistema nervoso central. Efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, há relatos de hepatotoxicidade; por esse motivo, testes de função hepática devem ser solicitados no início e a cada 3 meses de tratamento. O tratamento prolongado em homens pode levar ao desenvolvimento de ginecomastia.

10.4.1.2 Triazóis

1. Fluconazol: está indicado em caso de candidíase vaginal, esofágica e infecções sistêmicas por *Candida* e está aprovado para uso em meningite criptocócica. Encontra-se disponível em formulação oral e intravenosa, atingindo até 90% de biodisponibilidade quando administrado por via oral. As doses utilizadas são:

- a) Candidíase vaginal: 150 mg VO, dose única;
- b) Candidíase orofaríngea: dose de ataque de 200 mg, seguida de dose diária de 100 mg por, pelo menos, 2 semanas;
- c) Candidíase esofágica: dose de ataque de 200 mg seguida de dose diária de 100 mg por 2 a 3 semanas, no mínimo, ou 2 semanas após a resolução dos sintomas. A critério clínico, podem ser utilizadas doses de até 400 mg/d;
- d) Infecção urinária e peritonite por *Candida*: a dose utilizada é de 50 a 200 mg/d;
- e) Infecções sistêmicas por *Candida*: a dose e a duração ideal do tratamento não estão bem estabelecidas. No entanto, a dose de 400 a 800 mg tem sido utilizada em estudos não comparativos;
- f) Meningite criptocócica: 400 mg no primeiro dia, seguidos por 200 a 400 mg/d por 10 a 12 semanas após a negatificação da cultura do liquor (mas lembrar que o ataque deve ser feito com anfotericina);
- g) Profilaxia em transplante de medula óssea: 400 mg/d, continuar até 7 dias após a primeira contagem de neutrófilos > 1.000. Os efeitos adversos são, principalmente, gastrintestinais, incluindo náuseas, dor abdominal, vômitos e diarreia. Também podem ocorrer alterações de função hepática.

2. Itraconazol: apresenta atividade *in vitro* contra *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Cryptococcus neoformans* e *Blastomyces dermatitidis*. Tem atividade variável contra *Sporothrix schenckii*, fungos

do grupo *Trichophyton*, *Candida krusei* e outras espécies de *Candida*. Está indicado em candidíase, aspergilose, blastomicose, *tinea unguium* e histoplasmoses. A dose utilizada no tratamento de aspergilose, histoplasmoses, blastomicose e como terapia empírica para neutropenia febril é de 200 mg IV em 1 hora, a cada 12 horas, por 4 dias, seguida de 1 dose diária de 200 mg até o fim do tratamento. O tempo total da terapia antifúngica (venosa + oral) deve ser de, no mínimo, 3 meses, utilizando parâmetros laboratoriais e clínicos de resolução. A formulação intravenosa não deve ser utilizada em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min. Está associado a raros casos de hepatotoxicidade fulminante, inclusive em pacientes sem comorbidades ou disfunção hepática prévia. A função hepática deve ser monitorizada antes do início do tratamento e durante todo o período de uso da droga. Outros efeitos relatados são náuseas, vômitos, diarreia, rash cutâneo, tonturas e cefaleia. No Brasil, só se apresenta como formulação em cápsulas, com grandes problemas de absorção intestinal;

3. Voriconazol: apresenta ação fungicida para a maior parte das espécies de *Aspergillus*, incluindo *A. terreus*. É a droga de escolha para o tratamento inicial de aspergilose invasiva com superioridade de resposta e redução de mortalidade em relação ao desoxicolato de anfotericina B. Também é agente de primeira escolha para infecções por *S. apiospermum*. É ativo contra todas as espécies de *Candida* e eficaz em candidíase esofágica, inclusive em doença refratária ao uso de fluconazol. Possui excelente atividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans*, sendo também ativo contra *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Bipolaria*, *Alternaria*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Trichosporon asahii* e *Saccharomyces cerevisiae*. Pode ser administrado por via oral ou intravenosa, com disponibilidade de até 95% quando utilizado em jejum. Deve ser aplicada dose de ataque de 6 mg/kg (VO ou IV), seguida de doses de 4 mg/kg a cada 12 horas. Não deve ser administrado intravenoso a pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 50 mL/min. A dose de manutenção oral é de 200 mg/dose para pacientes com mais de 40 kg e de 100 mg para pacientes adultos com menos de 40 kg. Em indivíduos com insuficiência hepática de grau leve a moderado, a dose inicial deve ser a mesma, e a dose de manutenção, reduzida à metade. Não existem estudos que demonstrem a segurança do voriconazol em pacientes com insuficiência hepática severa. O efeito colateral mais comum é uma alteração ocular chamada fotopsia, que ocorre em até 30%. *Rash*

cutâneo é o segundo efeito mais comum, geralmente de característica maculopapular. No entanto, já foram descritas reações severas, como síndrome de Stevens-Johnson e epidermólise tóxica. Todos os azóis causam hepatotoxicidade. Contudo, o voriconazol parece estar associado a risco maior. A hepatotoxicidade pode manifestar-se, mais comumente, por elevação das transaminases, mas alguns pacientes manifestaram, primariamente, elevação de fosfatase alcalina. A função hepática deve ser monitorizada antes do início do tratamento, nas primeiras 2 semanas, e a cada 2 ou 4 semanas depois. Elevações assintomáticas de transaminases são comuns e podem ser monitorizadas;

4. Posaconazol: é um azólico mais recente, assim como o voriconazol, com a vantagem de não ter correção para função renal e nem hepatotoxicidade descrita. Tem como indicações: aspergilose invasiva entre aqueles com doença refratária à anfotericina B ou itraconazol ou em doentes com intolerância a esses medicamentos; fusariose em enfermos com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância à anfotericina B; cromoblastomicose e micetoma em indivíduos com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a este; coccidioidomicose em enfermos com doença refratária a anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou em doentes com intolerância a esses medicamentos; candidíase orofaríngea, como terapêutica de primeira linha em pacientes com doença grave ou imunodeprimidos, nos quais se espera uma fraca resposta a uma terapêutica tópica. Existe apenas em apresentação oral, o que dificulta o uso nas situações em que não há boa absorção no trato gastrointestinal. Por esse motivo, sua dose precisa ser corrigida caso não seja administrado com alimentos, e há necessidade de aumento da dose. Atualmente, exatamente pela apresentação oral, tem sido recomendado na profilaxia secundária de neutropênicos que apresentaram aspergilose e têm necessidade de manter profilaxia. A dose recomendada é de 400 mg VO a cada 12 horas para infecções fúngicas invasivas (ou 200 mg 5x/d se não administrado com alimentos); para candidíase esofágica, 200 mg 1x/d no primeiro dia e após, 100 mg/d. Por último, é usado como profilaxia para doenças fúngicas invasivas, 200 mg 3x/d.

10.4.2 Anfotericina B

A anfotericina B compreende um agente antifúngico de amplo espectro cuja ação se baseia na afinidade da droga por esteróis, principalmente o ergosterol, levando a alterações na síntese da parede celular do fungo. Apresenta atividade contra uma grande variedade de fungos, entre eles *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis*.

Existem 3 apresentações de anfotericina:

- 1. Anfotericina desoxicolato:** é a anfotericina tradicional com as conhecidas características de nefrotoxicidade;
- 2. Anfotericina complexo lipídico:** apresenta menor toxicidade do que a anterior, no entanto é tóxica em longo prazo;
- 3. Anfotericina lipossomal:** é a de menor toxicidade. Em longo prazo, possui a mesma toxicidade do desoxicolato, mas tem a vantagem de poder ser usada em doses maiores e, conseqüentemente, com ação mais potente em pouco tempo.

O uso das formulações lipídicas tem sido indicado, preferencialmente, no caso de:

- a) Aqueles com insuficiência renal ou que desenvolveram insuficiência renal após o uso da anfotericina B convencional (creatinina > 2,5 ou 3 vezes o valor de base);
- b) Efeitos severos durante a infusão (resistentes a pré-medicação com corticoides ou antieméticos);
- c) Ausência de melhora ou progressão da doença após > 500 mg de dose cumulativa de anfotericina B;
- d) A anfotericina B lipossomal é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) como terapia empírica para neutropênicos com febre persistente, apesar da terapia antimicrobiana ampla.

A dose usual da anfotericina B para micoses sistêmicas é de 0,5 a 1 mg/kg/d em dose única, de preferência para não ultrapassar a dose de 50 mg/d, administrada em infusão lenta, de 2 a 6 horas. Doses maiores são utilizadas no tratamento de mucormicose e meningite por *Coccidioides*. A dose das formulações associadas a lipídios varia entre 3 e 5 mg/kg de dose diária. A anfotericina B lipossomal tem dose variável de acordo com a indicação:

1. 3 mg/kg/d em casos de tratamento empírico;
2. de 3 a 5 mg/kg/d em infecção sistêmica por *Aspergillus*, *Candida* ou *Cryptococcus*;
3. 6 mg/kg/d em meningite criptocócica em HIV positivo.

Os efeitos adversos mais comuns incluem febre, *rash*, náuseas, vômitos e calafrios.

10.4.3 Flucitosina

A 5-flucitosina, após reação de desaminação formando o 5-fluoruracila, e depois de entrar pela parede celular do fungo, interfere na síntese do DNA atuando como fungistático ou fungicida, dependendo do micro-organismo envolvido. Apresenta alta taxa de resistência secundária, o que limita seu uso como monoterapia. Está indicada no tratamento de infecções graves por cepas suscetíveis de *Candida* ou *Cryptococcus*, em combinação com a anfotericina B, e pode ser utilizada isoladamente no tratamento de cromomicose e em candidíase localizada, em que as drogas de escolha (os azóis) estejam contraindicadas. No entanto, mesmo nesses casos pode haver resistência, e a evolução clínica deve ser cuidadosamente observada.

A dose utilizada varia entre 50 e 150 mg/kg/d VO (em média, 100 mg/kg/d) em 4 doses, com intervalo de 6 horas. Os níveis séricos da droga devem ser monitorizados em quem recebe mais de 75 mg/kg/d por período prolongado, em crianças e pessoas com insuficiência renal, com concentração sérica ideal de 40 a 60 µg/mL. Se a dosagem do nível sérico não for disponível, o ajuste para insuficiência renal poderá basear-se no *clearance* de creatinina:

1. **> 50 mL/min:** sem alteração;
2. **20 a 50 mL/min:** metade da dose usual – 25 mg/kg, a cada 12 horas;
3. **< 20 mL/min:** 1 quarto da dose – 25 mg/kg, 1x/d;
4. **Hemodiálise:** metade da dose usual como suplemento pós-diálise;
5. **Diálise peritoneal contínua:** 500 mg a 1g a cada 24 horas.

Não é necessário ajuste da dose no caso de insuficiência hepática. Deve ser solicitado hemograma completo no início do tratamento, e este deve ser repetido de 2 a 3 vezes por semana caso os níveis séricos da flucitosina não possam ser monitorizados, pois a toxicidade hematológica é um indício precoce de superdosagem.

Efeitos colaterais são principalmente hematológicos e podem ocorrer anemia, trombocitopenia e até agranulocitose. Outros efeitos observados são *rash*, prurido, fotossensibilidade, ataxia, vertigem, alterações auditivas, alteração de enzimas hepáticas, insuficiência hepática, confusão mental, alucinações, convulsões, hipoglicemia, hipocalemia e reações alérgicas.

10.4.4 Equinocandinas

As equinocandinas são drogas que inibem a síntese da beta-1,3-glucan, que é um importante complexo responsável por formar a parede celular dos fungos. O componente principal da anidulafungina, o primeiro dos antifúngicos dessa classe, foi descoberto em 1974, e o principal componente da caspofungina foi, por sua vez, descoberto em 1989. Outros componentes da classe foram descobertos posteriormente. Essas medicações interferem na síntese de UDP-glicosiltransferase, responsável por produzir cadeias que formam grande parte da parede celular de espécies como *Candida* e *Aspergillus*, com menor atividade contra outras espécies de fungos. Segundo o Consenso de candidemia IDSA 2016, atualmente as equinocandinas são a primeira escolha para tratamento de candidemias em pacientes graves, escolha motivada principalmente pela sua boa ação contra esse fungo.

10.4.4.1 Caspofungina

A caspofungina é ativa contra *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), mas não foi desenvolvida para essa indicação. O espectro antifúngico dessa classe é restrito a *Candida* e *Aspergillus*. É um fungicida *in vitro* e *in vivo* que age contra quase todas as espécies de *Candida*, e fungistático contra os fungos *Aspergillus*. A MIC necessária para os

agentes dessa classe é bem menor em comparação com a anfotericina e o fluconazol em todas as espécies de *Candida*, exceto para *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*, em que existe igualdade de valores. No caso do *Aspergillus*, a inibição de crescimento ocorre com concentrações muito pequenas, menor em comparação com outros antifúngicos. A medicação não é absorvida por via oral. A dose de ataque da caspofungina é de 70 mg IV em 1 hora seguida de uma dose diária de 50 mg. A infusão pode ser administrada mais lentamente no caso de alguma reação adversa.

As equinocandinas têm baixa toxicidade em comparação com outros antifúngicos. Reações à infusão como febre, calafrios e *flushing* acontecem em menos de 1% e podem ser minimizadas reduzindo a velocidade de administração. A função hepática deve ser monitorizada antes do início do tratamento nas primeiras 2 semanas e a cada 2 ou 4 semanas depois.

Nenhuma equinocandina tem concentração no liquor, na urina e no olho. Isso significa que infecções fúngicas nessas localizações devem ser tratadas com outras classes de antifúngicos.

10.4.4.2 Anidulafungina

É semelhante à equinocandina mais conhecida, a caspofungina. No entanto, não tem contraindicações para uso em hepatopatas, nem necessita da diminuição de dose em cirróticos. Não há estudos para tratamento de aspergilose como da caspofungina, apesar de provavelmente ter a mesma potência de tratamento e não está liberada para uso em crianças.

Deve ser utilizada com dose de ataque de 200 mg no primeiro dia (para candidemias) e 100 mg a partir do segundo dia. Possui os mesmos efeitos colaterais da caspofungina.

10.4.4.3 Micafungina

Foi a última equinocandina liberada para comercialização no Brasil. Tem características muito semelhantes às das outras

equinocandinas. Suas principais diferenças estão na possibilidade de uso em neonatos, pois as outras não podem ser utilizadas nessa idade, e na ausência da necessidade de dose de ataque, que é necessária nas outras 2 drogas.

A dose de micafungina é de 100 mg para candidemias (150 mg para candidíase esofágica) sem necessidade, como citado, de dose de ataque. Assim como a anidulafungina, não tem ação ainda comprovada em estudos para aspergilose.

10.5 ANTIPARASITÁRIOS

O Quadro 10.5 sumariza o tratamento de algumas parasitoses.

Quadro 10.5 - Tratamento das principais parasitoses

| Agentes | Tratamentos de escolha | Alternativas |
|--------------------------|---|--|
| Ancilostomíase | Mebendazol | Albendazol Pamoato de pirantel |
| Ascaridíase ¹ | Albendazol – eficaz em quase 100% dos casos | Levamisol Pamoato de pirantel Mebendazol |
| Amebíase ² | Metronidazol Tinidazol | Emetina |
| Cisticercose | Albendazol | Praziquantel |
| Enterobíase | Albendazol Mebendazol | Pamoato de pirantel |
| Esquistossomose | Praziquantel | Oxamniquina |

| | | |
|---|---------------------------------------|---|
| Estrongiloidíase | Ivermectina Tiabendazol | Albendazol Cambendazol |
| Tricuríase | Albendazol | Mebendazol |
| Giardíase | Metronidazol Albendazol | Tinidazol Furazolidona |
| Teníase | Praziquantel | Niclosamida Albendazol Mebendazol |
| Himenolepíase | Praziquantel | Niclosamida |
| Toxocaríase | Dietilcarbamazina Albendazol | Mebendazol |
| Malária por <i>P. falciparum</i> ³ | Mefloquina | Quinino e doxiciclina |
| Malária por <i>P. vivax</i> e <i>ovale</i> | Cloroquina e primaquina | -- |
| Malária por infecção mista | Quinino e doxiciclina ou clindamicina | -- |
| Leishmaniose | Antimoniais pentavalentes | Anfotericina B e pentamidina |

1 Piperazina e óleo mineral em pacientes com obstrução intestinal.

2 Alguns autores recomendam iodoquinol e paromomicina para erradicar cistos.

3 Na malária grave, é recomendado o uso de artesunato intravenoso.

10.5.1 Albendazol

O albendazol é o antiparasitário utilizado no tratamento de ascaridíase, ancilostomose, teníase, hidatidose, estrongiloidíase, cisticercose e tricuríase.

Essa medicação leva à degeneração seletiva dos microtúbulos citoplasmáticos do intestino e tegumento dos parasitas e é utilizada no tratamento de helmintíases intestinais. A maioria das helmintíases intestinais é tratada com 400 mg, VO, em dose única, e a neurocisticercose é tratada com dose de 15 mg/kg/d ou 400 mg, dividida em 2 tomadas diárias.

10.5.2 Tiabendazol

O tiabendazol age por meio de inibição mitocondrial específica, indicado para tratamento de estrogiloidíase e larva *migrans*. A dose é de 50 mg/kg/d, até dose máxima de 3 g, por 2 a 5 dias. No caso de larva *migrans* visceral, deve-se manter tratamento por 7 dias.

10.5.3 Pamoato de pirantel

O pamoato de pirantel age por meio do bloqueio neuromuscular do parasita e é indicado para tratamento de enterobíase, ascaridíase e ancilostomíase. A posologia usual é de 500 mg a 1 g em adultos ou de 11 mg/kg em crianças, em dose única.

10.5.4 Ivermectina

A ivermectina aumenta a permeabilidade da membrana celular a íons cloreto, levando à hiperpolarização de células musculares e nervosas e à morte do parasita. É indicada para tratamento de oncocercose, filariose, estrogiloidíase e escabiose. A dose é de 0,15 mg/kg no tratamento da oncocercose e de 0,2 a 0,4 mg/kg nos outros casos em dose única via oral.

10.5.5 Levamisol

Medicação com ação imunomoduladora, impedindo crescimento celular em células específicas, o levamisol é indicado para tratamento da ascaridíase e pode ser usado no tratamento de

ancilostomíase e estrogiloidíase. Além disso, é utilizado em dose única de 80 ou 150 mg, VO (em crianças, 80 mg).

10.5.6 Mebendazol

O mebendazol bloqueia a captura de glicose e nutrientes pelos parasitas. É indicado para tratamento de ascaridíase, ancilostomíase, oxiuríase, tricuriíase, hidatidose e larva *migrans*. A dose recomendada é de 100 mg, a cada 12 horas, por 2 dias.

10.5.7 Artemisinina

Agente antimalárico que se liga com o ferro do pigmento do *Plasmodium* e produz radicais livres que danificam as proteínas do parasita. É indicada para o tratamento do *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina no paciente com malária grave. A adição de artesunato por 3 dias está associada à diminuição de falhas terapêuticas, como demonstrado em meta-análise recente (SINHA *et al.*; 2014). Deve ser usada em combinação com doxiciclina ou clindamicina, pois, caso contrário, recidivas são comuns.

10.5.8 Oxamniquina

A oxamniquina age por alterações no tegumento do parasita após 4 a 8 dias de tratamento e diminui a deposição de ovos pelo *Schistosoma*. É indicada para o tratamento da esquistossomose e é recomendada a administração de 12 a 15 mg/kg, em dose única.

10.5.9 Antimônios pentavalentes: antimoniato de metilglucamina e estibogluconato de sódio

Ambos são usados para o tratamento da leishmaniose. O modo de ação não é conhecido, mas se concentra no sistema reticuloendotelial e parece afetar o metabolismo do parasita. A dose é de 20 mg/kg/d em leishmaniose visceral, e 15 a 20 mg/kg em leishmanioses cutâneas e cutâneo-mucosas, com uso intravenoso

por 15 dias ou 2 vezes por semana, por 5 semanas. Deve-se usar em bolus lento, ou diluir em soro glicosado a 5% e administrar em 20 minutos. O estibogluconato de sódio não está disponível no Brasil.

10.5.10 Cambendazol

Com ação semelhante ao tiabendazol, o cambendazol é usado para o tratamento da estrogiloidíase. A medicação é usada em dose única, 5 mg/kg.

10.5.11 Dietilcarbamazina

Medicação derivada da piperazina, usada para tratamento de toxocaríase, filariose e oncocercose, em dose de 2 mg/kg VO, 3x/d, por 10 dias como tratamento da toxocaríase.

10.5.12 Emetina

Agente alcaloide com ação emetizante e propriedades tóxicas a alguns micro-organismos, como a *Entamoeba histolytica*. A dose é de 1 mg/kg/d com dose máxima de 60 mg/d, divididos em 2 doses IM ao dia, por 5 dias.

10.5.13 Furazolidona

A medicação inibe uma série de reações enzimáticas. É utilizada, principalmente, para o tratamento da giardíase, mas também amebíase, tricomoníase e, eventualmente, salmoneloses e shigeloses. Adultos: 400 mg/d; maiores de 5 anos: entre 100 e 200 mg/d. Tais doses são divididas em 4 tomadas de 1 mês a 5 anos, entre 32 e 100 mg/d.

10.5.14 Mefloquina

A mefloquina possui ação semelhante à da quinina, utilizada para o tratamento do *Plasmodium falciparum* em dose de 1.000 mg/d ou 25

mg/kg, em dose única.

10.5.15 Niclosamida

A niclosamida age por alteração da oxidação fosforilativa e ativação do ATP mitocondrial com ação parasiticida. É indicada para o tratamento da teníase e da himenolepíase, em dose única de 2 g VO e, na himenolepíase, por 7 dias.

10.5.16 Piperazina

A piperazina impede a ação da acetilcolina, levando a bloqueio neuromuscular no parasita. A posologia para ascaridíase é de 75 mg/kg por 2 dias, repetindo-se a dose em 2 semanas. Na oxiuríase, a dose é de 65 mg/kg/d, por 7 dias. Sua principal indicação é na oclusão intestinal por bolo de áscaris, devendo-se administrar óleo mineral ou outro laxativo 2 horas antes.

10.5.17 Pirimetamina

A pirimetamina inibe a diidrofolato-redutase, resultando em diminuição da síntese do ácido fólico. É indicada para tratar toxoplasmose, pneumocistose e isosporíase. Na toxoplasmose cerebral em indivíduos com AIDS, a dose de ataque é de 200 mg e, posteriormente, 50 a 75 mg diários por 14 a 21 dias; após 3 a 8 semanas, pode-se tentar reduzir a dose para 25 mg/d. Associa-se a sulfadiazina, 2 a 6 g/d, divididos em 4 doses diárias.

10.5.18 Praziquantel

O praziquantel é o fármaco de escolha para tratar principalmente esquistossomose, porém pode ser usado em casos de teníase, cisticercose e himenolepíase.

O praziquantel aumenta a permeabilidade ao cálcio nos esquistossomos, levando a fortes contrações musculares e paralisia da musculatura do parasita.

Na esquistossomose, a dose é de 40 a 75 mg/kg/d, a cada 12 horas, por 1 dia. Na teníase, 5 a 10 mg/kg, dose única (máximo de 600 mg) e, na cisticercose, 50 a 60 mg/kg, a cada 8 horas, durante 14 dias. Pode-se usar corticosteroides nos primeiros dias para diminuir a reação inflamatória.

10.5.19 Primaquina

A primaquina rompe a mitocôndria e liga-se ao DNA dos plasmódios. Serve para o tratamento de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* na dose de 0,25 mg/d por 14 dias.

10.5.20 Quinina

A quinina diminui a captura de oxigênio e o metabolismo de carboidratos, estando indicada ao tratamento do *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina. A dose de ataque é de 20 mg/kg e, depois, 10 mg/kg, a cada 8 horas, na malária grave. Diante da melhora do quadro clínico, pode-se passar para o uso oral. A medicação deve ser diluída em solução glicosada e infundida lentamente. O uso oral ocorre por meio do sulfato de quinina, 650 mg, a cada 8 horas, por 3 a 10 dias, associando-se à clindamicina (900 mg, a cada 8 horas) ou à doxiciclina (200 mg/d).

10.5.21 Tinidazol

Trata-se de um agente citotóxico que causa dano ao DNA. É utilizado para o tratamento de giardíase, amebíase e tricomoníase. Os esquemas posológicos são:

1. **Amebíase:** 50 a 60 mg/kg/d por 3 a 5 dias;
2. **Giardíase:** 30 a 50 mg/kg/d em dose máxima de 2 g/d em dose única.

10.6 ANTIVIRAIS

Os agentes antivirais suprimem a replicação viral; a restrição ou eliminação viral exige uma resposta imunológica intacta do hospedeiro.

10.6.1 Aciclovir

O aciclovir é ativo contra herpes-simples e varicela-zóster, mas não tem efeito nos herpes-vírus latentes.

O aciclovir inibe a síntese de DNA e replicação viral por competição com a desoxiguanosina trifosfato. É indicado para o tratamento do herpes genital primário e recorrente, da estomatite herpética grave e da encefalite por herpes-simples (HSV). Não há consenso sobre a terapia antiviral das infecções não complicadas por varicela-zóster (VZV) nos adultos normais; entretanto, pneumonites por VZV disseminado e herpes-zóster oftálmico são indicações para terapia com aciclovir. Pode ainda ser utilizado em infecções por citomegalovírus. Os esquemas posológicos são:

1. 200 mg, 5x/d, por 10 dias, para herpes-simples;
2. 800 mg, 5x/d, por 10 dias, para herpes-zóster;
3. 10 mg/kg IV, a cada 8 horas, por 10 a 14 dias, para encefalite herpética;
4. 10 a 12 mg/kg, a cada 8 horas, por 7 a 14 dias, para herpes-zóster grave em imunodeprimidos.

10.6.2 Amantadina e rimantadina

Bloqueiam uma etapa inicial na replicação do vírus *influenza A* e podem ser utilizadas pelos que correm alto risco de complicações (imunodeprimidos, idosos e aqueles com doença pulmonar ou cardíaca) quando têm *influenza*. A dose é de 100 mg, VO, a cada 12 horas, ou 200 mg/d.

10.6.3 Fanciclovir

O fanciclovir é um agente oral ativo contra VZV, HSV e vírus Epstein-Barr que inibe a HSVG-2 polimerase. É indicado para o tratamento de herpes-zóster agudo e para os episódios iniciais ou recorrentes de infecção por HSV genital. Sua eficácia para outras infecções herpéticas não foi bem estabelecida. São esquemas posológicos:

1. 250 mg VO, a cada 8 horas, por 5 a 7 dias, para herpes-simples;
2. 500 mg, a cada 8 horas, por 7 dias, para herpes-zóster.

10.6.4 Foscarnete

O foscarnete é um inibidor competitivo de muitas das polimerases do RNA/DNA viral, indicado para retinite por citomegalovírus (CMV) nos pacientes com AIDS. Esse agente é uma alternativa aos imunocomprometidos com infecções por CMV, para os quais a terapia com ganciclovir não é efetiva ou não tolerável. Também pode ser útil àqueles com infecções graves decorrentes de VZV ou HSV resistentes a aciclovir e CMV resistente a ganciclovir.

Nefrotoxicidade ocorre em até 30% dos tratados com foscarnete. A dose utilizada é de 60 mg/kg, a cada 8 horas, por 14 a 21 dias. Realizar a infusão em 1 hora.

10.6.5 Ganciclovir

O ganciclovir inibe a síntese do DNA viral, sendo consideravelmente mais ativo do que o aciclovir contra CMV e vírus Epstein-Barr. Sua capacidade para inibir HSV e VZV é equivalente à do aciclovir. É indicado para o tratamento da retinite por CMV nos imunocomprometidos e pode ser útil na terapia de outras doenças por CMV. A dose é de 2,5 a 5 mg/kg, a cada 8 horas, por 14 a 21 dias.

10.6.6 Valaciclovir

A medicação é convertida pelo fígado em aciclovir e usada por via oral e com as mesmas indicações deste. São esquemas posológicos:

1. 1 g, a cada 12 horas, por 7 dias, para herpes genital e herpes-simples;
2. 1 g, a cada 8 horas, por 7 dias, para herpes-zóster.

10.6.7 Oseltamivir

Agente relativamente recente, inibidor da neuraminidase dos vírus, indicado para tratamento de gripe por *influenza* em adultos e eficaz se houver apresentação de sintomas há menos de 2 dias. A dose preconizada é de 75 mg, 2x/d, durante 5 dias.

O oseltamivir é um agente relativamente novo, inibidor da neuraminidase dos vírus, indicado para o tratamento de *influenza* em adultos.

Como **identificar** o melhor esquema de **tratamento antimicrobiano** de uma **infecção**?

Para identificar o melhor esquema de tratamento para uma infecção, não se deve decorar esquemas. O importante é saber se a infecção é hospitalar ou comunitária e, principalmente, qual(is) bactéria(s) você deseja tratar. Considere o local da infecção, a penetração do antimicrobiano naquele sítio e as interações entre as diferentes drogas, melhorando ou atrapalhando seus efeitos.

IMUNIZAÇÕES E TERAPIA PÓS-EXPOSIÇÃO

Durval A. G. Costa

11

Que **pontos** mais importantes de **imunização** devo **conhecer** para a **resolução** de provas?

11.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

As imunizações são temas recorrentes na Medicina, pois envolvem medidas que evitam infecções novas ou são indicativas de tratamentos preventivos para evitar complicações. O objetivo deste capítulo não é abordar apenas o esquema básico de vacinação, mas sim explicar casos em que o homem fica exposto a situações e doenças que podem causar complicações e, a partir do contato, quais seriam as medidas tomadas para diminuir os riscos de ocorrência.

Quadro 11.1 - Doenças relacionadas à exposição humana

| Doenças/ situações | Agentes etiológicos |
|---------------------------------------|--|
| Tétano | <i>Clostridium tetani</i> |
| Mordedura de animais, raiva humana | Vírus da raiva |
| | Infecções bacterianas no local da mordedura Infecção pelo <i>C. tetani</i> também pela boca do animal |
| Varicela | Varicela-vírus |
| Hepatite A | Vírus da hepatite A (picornavírus) |
| Hepatite B | Vírus da hepatite B (hepadnavírus) |
| Hepatite C | Vírus da hepatite C |

Ainda neste capítulo será abordada a conduta a ser tomada em situações de acidentes com materiais biológicos, conhecidos popularmente como “acidentes perfurocortantes”, mas não se restringem a perfurantes. Esses acidentes são bastante comuns entre profissionais de saúde. O tema é recorrente em concursos médicos, principalmente nos de especialidades.

11.2 PROFILAXIAS EM MORDEDURAS DE ANIMAIS DOMÉSTICOS

A rotina de convivência de seres humanos com animais domésticos, mas nem sempre domesticados, acarreta situações em que a transmissão de doenças pode levar à morte ou deixar sequelas importantes. Os principais animais causadores de acidentes com humanos são o cão e o gato; por isso, estes serão alvo desta parte do capítulo. Entretanto, acidentes com outros tipos de animais, como

ratos de esgoto, morcegos em áreas silvestres e cobras, não são incomuns. Os casos devem ser avaliados individualmente para escolha da melhor terapia pós-exposição.

Os principais animais causadores de acidentes com humanos são o cão e o gato, e o primeiro aspecto a ser lembrado em um acidente é o risco de infecções bacterianas.

No que tange ao cão e ao gato, o primeiro aspecto a ser lembrado é o risco de infecções bacterianas. As bocas desses animais são colonizadas por inúmeras bactérias, sendo as mais frequentes *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Pasteurella multocida*. As mordeduras de cães representam 80% das mordeduras animais, sendo que 20% destas se tornarão infectadas. A flora oral normal dos gatos inclui *Pasteurella multocida* e *S. aureus* e, quanto às mordeduras destes últimos, mais de 80% são infectadas. Comparativamente, as mordeduras de gatos são mais passíveis de infecção, e as de cães são mais frequentes, mas causam menos infecção.

A *Pasteurella multocida* é um cocobacilo Gram negativo que é causador frequente de infecções de partes moles em pessoas vítimas de mordidas desses animais. Mais grave do que apenas uma infecção de partes moles, como celulite, essa bactéria também pode causar flebites ascendentes, infecções em tendões e osteomielites agudas que dificilmente são tratadas quando ocorrem.

A *P. multocida* é resistente normalmente à eritromicina, clindamicina e vancomicina. Apresenta, ainda, perfil ruim de sensibilidade à cefalexina (frequentemente utilizada em tratamentos de infecções de pele), azitromicina e oxacilina. Porém, mostra boa resposta ao tratamento com penicilinas, amoxicilina e amoxicilina-clavulanato. Podem ainda ser utilizados ceftriaxona – que tem boa ação –, levofloxacino e sulfametoxazol-trimetoprima.

1. Doenças que podem ser causadas por mordeduras de animais domésticos:

- a) Infecções bacterianas secundárias;
- b) Raiva;
- c) Tétano.

2. Drogas utilizadas em casos de mordeduras de cães e gatos:

- a) Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg, 1 cp a cada 12 horas, ou 500/125 mg VO a cada 8 horas – primeira opção por 7 a 10 dias;
- b) Amoxicilina 500 mg, VO, a cada 8 horas;
- c) Levofloxacino 750 mg, VO, 1x/d – para alérgicos a penicilinas;
- d) Sulfametoxazol-trimetoprima 400/80 mg, 2 cp a cada 8 horas – para alérgicos a penicilinas.

As indicações de sutura dependem da extensão da lesão, do local onde ocorreu a mordedura e da limpeza feita. Deve ser realizada sutura sempre que houver lacerações em lesões não tardias e que sofreram antissepsia abundante. A sutura não deve deixar espaços livres, devendo ter proximidade das bordas de maneira retilínea. Caso haja risco de espaço livre, deixar dreno rígido a vácuo. O tratamento antimicrobiano deve ser sempre iniciado. Suturas tardias (após 24 ou 48 horas) em lesões que tenham boa evolução não são recomendadas atualmente.

Lacerações, lesões não tardias e aquelas que sofreram antissepsia abundante sempre devem ser suturadas.

11.3 PROFILAXIA DO TÉTANO ACIDENTAL

O tétano deverá ser prevenido sempre que houver riscos de uma infecção aguda. No caso de tétano generalizado, o tratamento indica o uso de soro ou de imunoglobulina. A vacina constitui a forma mais importante de evitar o tétano. É segura e tem efetividade se tomadas

todas as doses. As recomendações para o uso de imunoglobulina humana (IGHAT), segundo o Ministério da Saúde, são:

1. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade à utilização de qualquer soro heterólogo: antitetânico, antirrábico, antidiftérico, antiofídico etc.;
2. Indivíduos imunodeprimidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra o tétano, mesmo que vacinados. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do soro antitetânico (SAT) devido à meia-vida maior dos anticorpos;
3. Recém-nascidos em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinadas;
4. Recém-nascidos prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

O Quadro 11.2 relaciona as situações e os cuidados específicos nos casos de imunizações.

Quadro 11.2 - Cuidados específicos

| História de imunização com o toxoide tetânico | Ferimento leve não contaminado | Outros ferimentos, inclusive punctórios |
|---|---|--|
| Menos de 3 doses ou ignorado | <p>Toxoide Tetânico (TT): se criança menor de 7 anos, aplicar tríplice (DPT), completando 3 doses, com intervalo de 2 meses; se tiver 7 anos ou mais, aplicar TT ou dupla adulto (dT), completando 3 doses, com intervalo de 2 meses</p> <p>Não aplicar o SAT</p> | <p>TT: se criança menor de 7 anos, aplicar DPT, completando 3 doses, com intervalo de 2 meses; se tiver 7 anos ou mais, aplicar TT ou dT, completando 3 doses, com intervalo de 2 meses</p> <p>+ SAT ou IGHAT: administrar 5.000 UI de SAT, IM, após teste de sensibilidade, ou usar 250 UI de IGHAT, IM</p> |
| 3 ou mais doses | <p>TT: só aplicar se tiverem decorridos mais de 10 anos da última dose da vacina</p> <p>Não aplicar o SAT</p> | <p>TT: só aplicar se tiverem decorridos mais de 5 anos da última dose da vacina</p> <p>Não aplicar o SAT</p> |

Quadro 11.3 - Características principais

Tétano acidental

| | |
|--------------------|---|
| Agente etiológico | <i>Clostridium tetani</i> (bacilo Gram positivo anaeróbio) |
| Local de ação | Predileção pelo sistema nervoso central com hiperexcitabilidade |
| Etiologia | Esporos no solo e materiais perfurocortantes por anos |
| Causadora de danos | Toxina tetânica – tetanospasmina |
| Transmissão | Laceração de pele ou mucosas (não ocorre transmissão entre humanos) |
| Incubação | 3 a 21 dias, em média Neonatal – 7 dias |
| Quadro clínico | Trismo, rigidez de nuca, hiperextensão de membros, opistótono e insuficiência respiratória aguda |
| Tipos de tétano | Localizado: confinado às extremidades; comum quando vacinação está incompleta |
| | Generalizado: trismo, absorção de toxina por nervos motores da cabeça e pescoço |
| | Cefálico: restrito à cabeça; comum em crianças |
| | Neonatal: contaminação do cordão umbilical quando a mãe não é imunizada; falta de higiene é a principal causa |

| | |
|-------------|--|
| Diagnóstico | Clínico, sem exames específicos |
| | O CPK pode estar aumentado |
| Tratamento | Neutralizar a toxina tetânica com soro antitetânico ou imunoglobulina antitetânica |
| | Debridamento do foco de entrada com limpeza exaustiva com água e sabão |
| | Uso de metronidazol ou penicilina cristalina por 7 dias |
| | Suporte clínico com sedação e intubação quando necessário |

11.4 PROFILAXIA DE RAIVA

A profilaxia antirrábica pode ser feita com vacina para todos os casos com suspeita de transmissão. O soro antirrábico pode ser usado para os casos em que há alto risco de gravidade, bem como a imunoglobulina antirrábica, porém esta causa menos efeitos colaterais.

A profilaxia da raiva é importantíssima devido à gravidade de uma transmissão e à mortalidade quase certa. É feita de acordo com o perfil do animal, a proximidade da lesão com troncos nervosos e o número de feridas. Podem ser utilizados vacina, soro ou imunoglobulina antirrábica. As indicações são, de maneira geral, as seguintes:

- 1. Vacina antirrábica:** indicada para todos os contatos com o mínimo risco de transmissão. Entretanto, demora de 7 a 10 dias para início da proteção, o que pode implicar complicações no caso de ferimentos graves. Existem diversas vacinas, mas a utilizada atualmente é a de cultivo celular por ter menos efeitos colaterais;
- 2. Soro antirrábico:** indicado para imunidade imediata em infecções com alto risco de gravidade. Tem alto índice de efeitos colaterais e não protege por longos períodos. De acordo com o Ministério da Saúde, o soro deve ser infiltrado na porta de entrada. Quando não for possível

infiltrar toda a dose, aplicar o máximo viável, e a quantidade restante, a menor possível, aplicar via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. Sempre aplicar em local anatômico diferente do que a vacina antitetânica foi administrada;

3. Imunoglobulina antirrábica: a indicação é a mesma do soro, mas tem menos efeitos colaterais. Era indicada inicialmente para pacientes que já tivessem usado soro em algum momento na vida ou que possuíssem alergia a outros soros.

A escassez de soro antirrábico e de vacina no Brasil levou a medidas extremas para manter a profilaxia. Em 2016, houve mudança no esquema de 5 para 4 doses. Entretanto, as recomendações em que o soro/a imunoglobulina estavam indicados não mudaram. Já a maneira de aplicação da vacina também foi modificada; ela agora pode ser aplicada via intramuscular ou intradérmica. A vantagem da vacina intradérmica é a possibilidade de sua utilização em doses menores, poupando-se, assim, para o uso em mais pessoas. Contudo, esse tipo de aplicação é contraindicado em imunodeprimidos e nos pacientes que estiverem usando a medicação cloroquina por qualquer motivo devido ao risco de não ter o efeito adequado. Se for aplicada por via intramuscular, deve ser nos dias 0, 3, 7 e 14; se via intradérmica, nos dias 0, 3, 7 e 28.

A avaliação de casos continua sendo pela gravidade da lesão – acidentes leves ou graves – e pelo risco do animal – clinicamente sadio, morto/desaparecido ou animais silvestres.

11.4.1 Acidentes leves

São ferimentos superficiais pouco extensos, geralmente únicos, no tronco e nos membros, exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés. Podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras, além de lambadura de pele com lesões superficiais.

1. Recomendação para cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão:

- a) Lavar com água e sabão;
- b) Observar o animal por 10 dias após a exposição:

- Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso;
- Se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso, devem ser administradas 4 doses de vacina no paciente (dias 0, 3, 7 e 14).

2. Recomendação para cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão:

- Lavar com água e sabão;
- Iniciar esquema profilático com 2 doses, uma no dia 0 e outra no dia 3;
- Observar o animal por 10 dias após exposição:
 - Se a suspeita de raiva for descartada após o décimo dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso;
 - Se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso, completar o esquema até 4 doses: aplicar 1 dose entre o dia 7 e o dia 10, e 1 dose no dia 14.

3. Recomendação para cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; animais silvestres (inclusive os domiciliados); e animais domésticos de interesse econômico ou de produção:

- Lavar com água e sabão;
- Iniciar imediatamente o esquema profilático com 4 doses de vacina, administradas nos dias 0, 3, 7 e 14.

11.4.2 Acidentes graves

São os ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé; ferimentos profundos, múltiplos ou extensos em qualquer região do corpo; lambedura de mucosas; lambedura de pele onde já existe lesão grave ou ferimento profundo causado por unha de animal.

1. Recomendação para cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão:

- Lavar com água e sabão;
- Iniciar esquema profilático com 2 doses, uma no dia 0 e outra no dia 3;
- Observar o animal por 10 dias após a exposição:
 - Se a suspeita de raiva for descartada após o décimo dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o

caso;

- Se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso, completar o esquema até 4 doses: aplicar 1 dose entre o dia 7 e o dia 10, e 1 dose no dia 14.

2. Recomendação para cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão:

- a) Lavar com água e sabão;
- b) Iniciar o esquema profilático com soro/immunoglobulina e 4 doses de vacina nos dias 0, 3, 7 e 14;
- c) Observar o animal durante 10 dias após a exposição:
 - Se a suspeita de raiva for descartada após o décimo dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso;
 - Se o animal morrer, desaparecer ou tornar-se raivoso, completar o esquema até 4 doses: aplicar 1 dose entre o dia 7 e o dia 10, e 1 dose no dia 14.

3. Recomendação para cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; animais silvestres (inclusive os domiciliados); e animais domésticos de interesse econômico ou de produção:

- a) Lavar com água e sabão;
- b) Iniciar imediatamente o esquema profilático com soro/immunoglobulina e 4 doses de vacina, administradas nos dias 0, 3, 7 e 14.

Nas agressões por morcegos ou qualquer espécie de mamífero silvestre, deve-se indicar sorovacinação, independentemente da gravidade da lesão, ou indicar conduta de reexposição.

Quadro 11.4 - Características principais da raiva

| | |
|---------------------------------|--|
| Agente etiológico | <i>Lyssavirus</i> , família <i>Rhabdoviridae</i> |
| Característica principal | Tropismo por células nervosas |
| Ciclos da doença | Silvestre: raposas e macacos |
| | Rural: bovinos e ovinos |
| | Urbano: homem, cães e gatos – forma mais preocupante pelo convívio |
| | Aéreo: morcego |
| Incubação | 10 dias após mordedura até 2 meses, com média de 45 dias |
| Transmissão | Mordeduras ou lambeduras em feridas; quanto mais próximas de nervos, maior a probabilidade de transmissão |
| Sintomas | Parestesia de nervos periféricos, hiperexcitabilidade, espasmos musculares, convulsões, fotofobia e sialorreia; pode evoluir para coma e morte |
| Formas da doença | Neurológica: pode ser furiosa, transmitida por canídeos, ou parálitica, transmitida por morcegos |
| | Disautônômica: bradicardia, taquicardia, hipo ou hipertensão arterial e insuficiência respiratória |

| | |
|--------------------|---|
| Diagnóstico | História clínica e sintomas |
| | Análise do sistema nervoso do animal, com a presença dos corpúsculos de Negri |
| | Imunofluorescência indireta de amostras cerebrais |
| | Cultivo celular do vírus em amostras do sistema nervoso central |
| Tratamento | Não existe efetivo |
| | Uso atual de biopterina (proteína) + amantadina (experimentalmente no Brasil com 2 casos de cura desde então) |

11.5 ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO

Segundo o Ministério da Saúde, os acidentes com materiais biológicos potencialmente contaminados devem ser tratados como casos de emergência médica, uma vez que, para se obter maior eficácia, as intervenções para profilaxia da infecção pelo HIV e hepatite B necessitam ser iniciadas logo após a ocorrência do evento.

Pelo menos 60 tipos de agentes podem ser transmitidos por acidentes biológicos perfurocortantes ou de mucosas. O risco de transmissão é maior para acidentes com sangue e laceração e menor se o acidente é com mucosa. Existem 3 doenças em que a preocupação deve ser priorizada em um acidente com material biológico: hepatite B, hepatite C e HIV. Os riscos de transmissão são variáveis. O Quadro 11.5 demonstra o risco de transmissão na pior das hipóteses, considerando carga viral alta das doenças, lesão com laceração e com grande quantidade de sangue.

Quadro 11.5 - Riscos de transmissão

| Doenças | Riscos (no pior dos cenários) |
|----------------|--------------------------------------|
| Hepatite B | 67% |
| Hepatite C | 5 a 7% |
| HIV | 0,3% |

Portanto, a doença que apresenta maior risco de transmissão em um acidente com material biológico é a que pode ser prevenida, já que há vacina contra a hepatite B; por isso, é inaceitável que um profissional de saúde não se vacine nem faça o anti-HBs pós-vacina para avaliação da proteção. A seguir, será detalhado cada tipo de terapia pós-exposição.

11.5.1 HIV

O HIV é uma das doenças que geram maior receio de transmissão entre profissionais de saúde. No entanto, é a de menor risco, considerando as 3 citadas. Além disso, o vírus da AIDS vive muito pouco tempo após a saída do corpo humano (o tempo da coagulação do sangue apenas). Dessa forma, não existe indicação de profilaxia em uma agulha encontrada no chão que fez uma perfuração, pois, se o sangue está coagulado, há pouco risco de transmissão. Em situações especiais, a profilaxia deve ser indicada, mesmo com risco baixo. Por exemplo, a mesma agulha encontrada no chão, mas dentro de uma enfermaria de moléstias infecciosas, muda completamente o risco. O risco de transmissão é considerado alto, de acordo com o tipo do acidente.

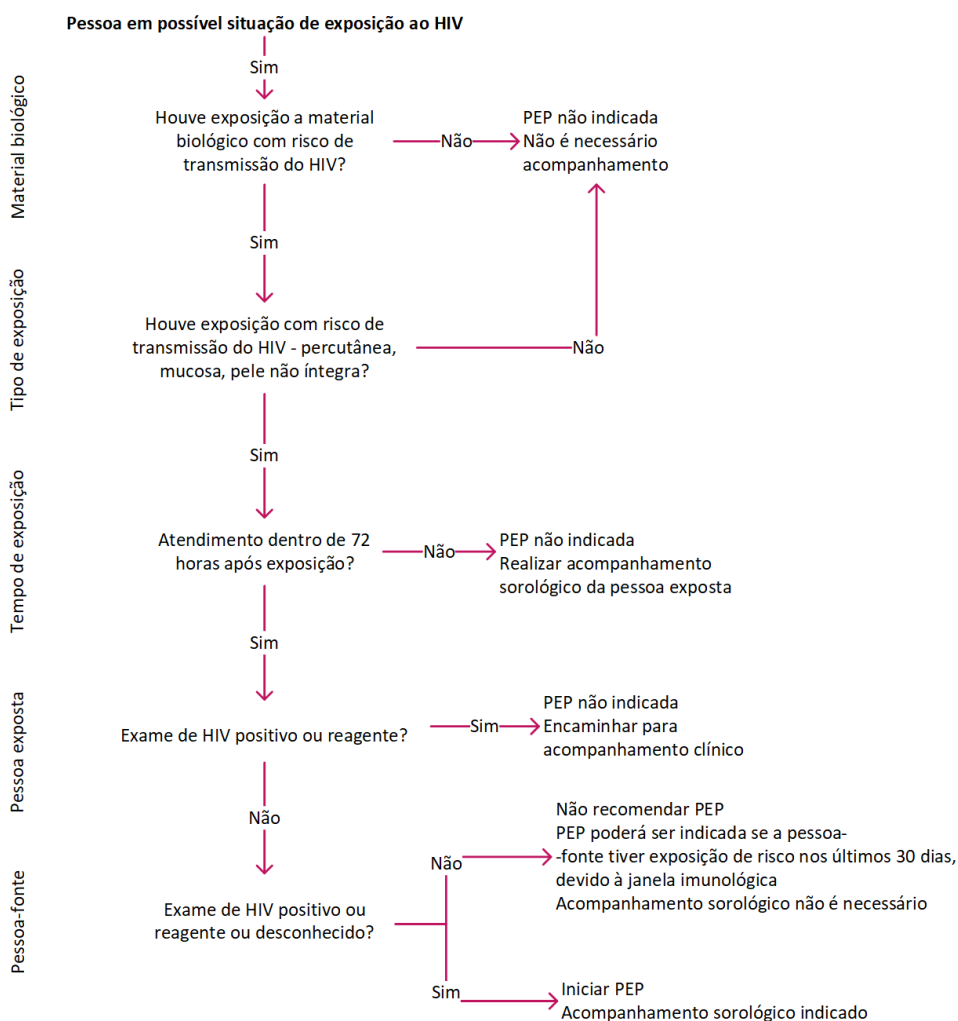
Existem algumas regras básicas para profilaxia após exposição sexual ou a material biológico:

- 1. Início:** mais rápido possível;
- 2. Ideal:** primeiras 2 horas;

- 3. Máximo:** 48 a 72 horas após o acidente; não há eficácia após 72 horas da exposição;
- 4. Duração:** 28 dias.

Em 2015, o Ministério da Saúde publicou mudanças na profilaxia de acidentes com material biológico, colocada em protocolo junto à profilaxia pós-exposição sexual.

Figura 11.1 - Profilaxia do HIV em acidentes com material biológico



Legenda: profilaxia pós-exposição (PEP).

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 11.6 - Esquema preferencial (2017)

Recomendação de profilaxia pós-exposição¹

| Medicamentos | Apresentação | Posologia |
|--------------|--|---|
| TDF + 3TC | Comprimido coformulado: TDF 300 mg + 3TC 300 mg | 1 comprimido VO, 1x/d |
| | Na indisponibilidade da apresentação coformulada: Comprimido TDF 300 mg + Comprimido 3TC 150 mg | 1 comprimido VO, 1x/d + 2 comprimidos VO, 1x/d |
| DTG | Comprimido DTG 50 mg | 1 comprimido VO, 1x/d |

Recomendação da profilaxia pós-exposição para gestante exposta sexualmente

| Medicamentos | Apresentação | Posologia |
|--------------|---|---|
| TDF + 3TC | Comprimido coformulado: TDF 300 mg + 3TC 300 mg | 1 comprimido VO, 1x/d |
| | Na indisponibilidade da apresentação coformulada Comprimido TDF 300 mg + Comprimido 3TC 150 mg | 1 comprimido VO, 1x/d + 2 comprimidos VO, 1x/d |
| RAL | Comprimido RAL 400 mg | 1 comprimido VO, 2x/d |

Recomendação de outros esquemas – em caso de profilaxia habitual impossibilitada

| Medicamentos de primeira opção | Alternativa |
|--------------------------------|-------------------|
| Impossibilidade de TDF | AZT + 3TC + DTG |
| Impossibilidade de DTG | TDF + 3TC + ATV/r |
| Impossibilidade de ATV/r | TDF + 3TC + DRV/r |

1 A duração da profilaxia pós-exposição é de 28 dias.

Legenda: tenofovir (TDF); lamivudina (3TC); dolutegravir (DTG); zidovudina (AZT); atazanavir/ritonavir (ATV/r); darunavir/ritonavir (DRV/r); raltegravir (RAL).

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Os casos com alto risco de transmissão de HIV são:

1. Sangue visível na agulha;
2. Agulha retirada diretamente de veia ou artéria;
3. Lesão profunda;
4. Paciente terminal – para o HIV, terminal significa carga viral alta, sem tratamento, em estágio avançado;
5. Ausência de profilaxia com zidovudina.

#IMPORTANTE

A profilaxia de HIV preconiza o risco de transmissão e o estado do paciente-fonte – se portador ou não de HIV, carga viral, presença ou não de sintomas de AIDS –, devendo ser iniciada o mais rapidamente possível.

11.5.2 Hepatite B

O risco de transmissão de hepatite B é o maior das 3 doenças. Entretanto, o tipo de acidente também faz diferença na transmissão:

1. Fonte HBsAg e HBeAg positivos:

- a) Hepatite clínica: 22 a 31%;
- b) Evidência sorológica: 37 a 67%.

2. Fonte HBsAg positivo HBeAg negativo:

- a) Hepatite clínica: 1 a 6%;
- b) Evidência sorológica: 23 a 37%;
- c) A vacinação deve ser feita para minimizar os riscos de transmissão. A vacina de hepatite B proporciona resposta vacinal de 90 a 95%;
- d) 3 doses (0, 1 e 6 meses);
- e) Anticorpos protetores (anti-HBs) > 10 mUI/mL.

Nos casos de contaminação provável, mesmo com sangue que esteja na agulha, o risco de transmissão é prolongado. Estima-se que o vírus da hepatite B possa sobreviver mais de 30 dias fora do corpo. O Quadro 11.7 demonstra o esquema vacinal.

Quadro 11.7 - Esquema vacinal da hepatite B

| Situações vacinais e sorológicas do profissional de saúde exposto | Paciente-fonte | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------------------|
| | HBsAg positivo | HBsAg negativo | HBsAg desconhecido ou não testado |
| Não vacinado | Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) + vacinação (iniciar) | Vacinação (iniciar) | Vacinação (iniciar) |
| Com vacinação incompleta | IGHAHB + vacinação (completar) | Vacinação (completar) | Vacinação (completar) |

| | | | | |
|----------------------|--|---|--|--|
| | Com resposta vacinal conhecida e adequada (≥ 10 mUI/mL) | Nenhuma medida específica | Nenhuma medida específica | Nenhuma medida específica |
| Previamente vacinado | Sem resposta vacinal após a primeira série (3 doses) | IGHAHB + primeira dose da vacina da hepatite B da nova série de 3 doses ou IGHAB (2 doses) | Nova série de vacina (3 doses) | Nova série de vacina (3 doses) |
| | Sem resposta vacinal após a segunda série (total de 6 doses) | IGHAHB (2 doses) com intervalo de 30 dias | Nenhuma medida específica | IGHAHB (2 doses) com intervalo de 30 dias |
| | Resposta vacinal desconhecida – testar o profissional de saúde | Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: IGHAB + 1 dose da vacina contra hepatite | Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação | Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação |

11.5.3 Hepatite C

#IMPORTANTE

A recomendação em casos de contato com hepatite C é apenas acompanhamento sorológico, com exames em 0, 1, 3 e 6 meses.

Não existe nenhuma profilaxia para evitar a transmissão da hepatite C. É um vírus que também sobrevive longos períodos fora do corpo (não determinado completamente, mas em torno de meses). A recomendação quando há contato com hepatite C é apenas o acompanhamento sorológico, que deve acontecer por 6 meses, com exames nos momentos 0, 1, 3 e 6 meses.

A recomendação em casos de contato com hepatite C é apenas acompanhamento sorológico, com exames em 0, 1, 3 e 6 meses.

11.6 PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO DE RISCO À INFECÇÃO DO HIV

A infecção pelo HIV tem na prevenção seu maior desafio. O tratamento de todos os pacientes infectados tem como objetivo diminuir a carga viral e, conseqüentemente, o risco de transmissão. Da mesma forma, o uso de preservativos, o diagnóstico de novos casos, o tratamento precoce e a profilaxia pós-exposição sexual ajudam a diminuir o risco de novas transmissões. Entretanto, há um grupo de pacientes que, mesmo orientado e conhecedor de riscos, opta por não usar preservativos. A transmissão nesse grupo é muito aumentada, principalmente se o contato de risco tiver maior prevalência de transmissão, que é o caso dos homens que fazem sexo com homens (HSHs). O grupo que não gosta de usar preservativos, tem múltiplos parceiros e relação com alto risco de transmissão do HIV merece atenção especial.

No estudo "Antiretroviral Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual Men and Women" foi avaliado o uso de medicação antirretroviral (tenofovir + entricitabina) 1 vez ao dia (1 comprimido) em pacientes que não eram infectados pelo HIV, mas tinham alto risco de se infectar, mostrou grande proteção contra novas infecções. A partir disso, foi delineada a profilaxia pré-exposição (PrEP).

Portanto, as pessoas que têm maior risco de infecção com novos casos, sem parceiros fixos e obviamente ainda não infectados pelo HIV teriam indicação de PrEP. Não apenas HSH, mas qualquer pessoa com alto risco de transmissão (mulheres ou homens).

Quadro 11.8 - População indicada para profilaxia pré-exposição

| Segmentos populacionais prioritários | Critério de indicação de PrEP |
|--|--|
| <p>Gays e outros HSHs: homens que se relacionam sexual e/ou afetivamente com outros homens</p> <p>Pessoas trans: pessoas que expressam um gênero diferente do sexo do nascimento, como homens e mulheres transgêneros, travestis e outras pessoas com gêneros não binários</p> <p>Profissionais do sexo: homens, mulheres e pessoas trans que recebem dinheiro ou benefícios em troca de serviços sexuais, regular ou ocasionalmente</p> | <p>Relação sexual anal (receptiva ou insertiva) ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos 6 meses</p> <p>e/ou</p> <p>Episódios recorrentes de infecções sexualmente transmissíveis</p> <p>e/ou</p> <p>Uso repetitivo de PEP</p> |
| <p>Parcerias sorodiscordantes para o HIV: parceria heterossexual ou homossexual com apenas uma das pessoas infectadas pelo HIV</p> | <p>Relação sexual anal ou vaginal com uma pessoa infectada pelo HIV sem preservativo</p> |

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Após a avaliação de quem se beneficiaria com a PrEP, o passo seguinte é avaliar os riscos para a profilaxia:

1. Avaliar se o paciente já não tem HIV e apenas não sabe com a realização de teste rápido do HIV;
2. Se houve exposição desprotegida recente, indicar PEP primeiro, para proteção. A PrEP só será discutida após o término da PEP;
3. Vacinar o paciente contra hepatite B caso seja suscetível. Vacinar contra HPV se estiver na idade recomendada;
4. Avaliar outras infecções sexualmente transmissíveis e tratá-las. Elas aumentam o risco de adquirir o HIV;
5. Avaliar a função renal, pois a PrEP utiliza tenofovir como uma das drogas do combo, medicação que pode piorar lesões renais prévias existentes.

O candidato à PrEP deve ter retorno marcado 15 dias após a consulta inicial para que seus exames sejam avaliados, discutir se não há necessidade de PEP, caso tenha se exposto no período novamente, e fazer novo teste rápido de HIV para descartar infecção aguda não diagnosticada anteriormente.

Caso o paciente mantenha o desejo de se proteger com a PrEP, deve ser feita então a prescrição de PrEP: tenofovir + entricitabina (300 mg/200 mg) na dose de 1 comprimido, 1x/d, uso contínuo.

O protocolo brasileiro recomenda a dispensa de medicação a cada 3 meses, com repetição de teste rápido para HIV, além de outras sorologias de infecções sexualmente transmissíveis.

11.7 VACINAS

11.7.1 Tipos de imunização

A vacina é uma imunização passiva, ou seja, há estímulo do corpo a produzir memória para alguma doença após inoculação de antígenos atenuados, partes de antígenos ou proteínas destes. Dessa forma, a proteção é prolongada e dura mais tempo, podendo permanecer por anos ou por toda a vida. Quando o sistema imunológico ainda não está completamente formado, no caso de crianças até os 5 anos, é necessária a aplicação de doses de reforço para garantir que esta memória fique permanente. É o caso da vacina contra o tétano, que

necessita de reforço a cada 10 anos, mesmo em adultos saudáveis. A desvantagem da vacina é que o corpo demora algum tempo até a produção da memória imunológica, o que impede que a vacina comece a fazer efeito protetor no dia da aplicação. Isso significa que devem ser tomadas algum tempo antes de haver exposição ao risco.

Existem produtos que apresentam efeito no momento da aplicação, levando à imunização ativa. Nesse caso, os anticorpos são colocados já prontos, como nos soros e nas imunoglobulinas injetáveis para proteção contra doenças infecciosas. Mas, se por um lado há proteção imediata, por outro não há memória produzida pelo corpo. Por esse motivo, em algumas doenças é utilizada a associação entre soro e vacina para fornecer proteção instantânea e duradoura.

11.7.2 Fatores relacionados às vacinas

Em situações de escassez de vacinas, a dose pode ser fracionada para uso intradérmico, com efeito semelhante.

É importante discutir pontos que podem atrapalhar o efeito de uma vacina. São eles:

1. Via de administração: algumas vacinas só podem ser administradas via intramuscular, pois o efeito se perde se for na via subcutânea. Em outras situações, a via deve ser profunda intramuscular para diminuir efeitos colaterais. Em situações de escassez de vacinas, pode ainda a dose ser fracionada para uso intradérmico, com efeito semelhante. É o caso da vacina contra raiva, já discutida neste capítulo. Existem ainda vacinas que precisam passar pelo trato digestivo para serem mais bem aproveitadas pelo estímulo imunológico local. É o caso da vacina contra pólio via oral (Sabin), que ficou popularmente conhecida como “gotinha”. Ela apresenta vírus vivos que ajudam a ampliar a imunidade duradoura e fazem com que o corpo não os elimine pela via fecal em casos de contaminação;

2. Vacinas de vírus vivos atenuados versus vacinas de vírus inativados: as vacinas de vírus vivos são tradicionalmente mais

efetivas do ponto de vista de dose única, mas têm mais efeitos colaterais, levando ao risco, inclusive, de causar a doença que se propõem a proteger. Assim, se um paciente apresenta imunidade celular ruim – por exemplo, em transplantados, pacientes HIV positivo com CD4 abaixo de 200 células ou pacientes em quimioterapia –, essas vacinas devem ser evitadas e a preferência deve ser dada a vacinas com vírus inativos. Clássicos exemplos entre vírus vivos e vírus inativados são as vacinas contra poliomielite. Existem 2 apresentações: a vacina contra pólio via oral (VOP – Sabin), com vírus vivo atenuado, e a vacina inativada contra poliomielite (VIP – Salk), aplicada via intramuscular. Enquanto a VOP apresenta risco de hipotonia por risco de poliomielite associada à vacina, ela tem a vantagem de eliminar os vírus do intestino e fazer com que o paciente não seja mais transmissor do vírus. Enquanto isso, a VIP não apresenta risco de causar poliomielite associada à vacina, mas não elimina vírus fecais por ser parenteral. Por isso, atualmente inicia-se a vacinação com VIP (para proteger a criança vacinada contra a pólio) e, posteriormente, nos reforços, faz-se a VOP para eliminar a contaminação fecal possível em um período em que não houver mais risco de poliomielite vacinal;

3. Adjuvantes: essas são substâncias adicionadas a vacinas que aumentam ou modulam a imunogenicidade do antígeno presente na formulação. Eles conseguem aumentar a sensibilização pelo antígeno, por isso diminuem o número de doses necessárias. O Quadro 11.9 mostra alguns adjuvantes para diversas vacinas. Não são utilizados em vacinas que contêm micro-organismos vivos. Os sais de alumínio são os adjuvantes mais utilizados em vacinas para o uso humano;

Quadro 11.9 - Principais adjuvantes e seu uso nas vacinas

| Adjuvante | Vacina | Nome comercial |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Fosfato de potássio e alumínio | dT, DTPa, dTpa + Hib | Tripedia® TriHiBit® |
| | HPV | Gardasil® |
| Sulfato de hidroxifosfato de alumínio | Hepatite B | Recombivax HB® |
| Fosfato de alumínio | Pneumocócica conjugada | Prevnar 13® |
| MF59 | <i>Influenza</i> | Fluad® |
| Virossomos | <i>Influenza</i> | Inflexal® |
| | Hepatite A | Epaxal® |
| AS03 (MF59 + alfatocoferol) | <i>Influenza</i> | Pandemix® |
| AS04 (alumínio + MPL) | Hepatite B | Fendrix® |
| | HPV | Cervarix® |
| AS02 (MPL, esqualeno, QS21) | Malária – em teste clínico | -- |

Fonte: *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*, 2014.

4. Dose e esquema de vacinação: no geral, a regra é que as vacinas devem ter mais de 1 aplicação para garantir a resposta imunológica de memória desejada, caso sejam inativadas. Em compensação, quando se faz aplicação de vacinas de vírus vivos atenuados, a proteção não depende de dose seguinte imediata;

5. Eventos adversos vacinais: parte importante do esquema vacinal. Como as vacinas são diferentes, mas aplicadas pela mesma equipe, em geral os postos de vacina/clínicas de vacina são obrigados por lei a notificar casos de eventos adversos possivelmente relacionados à vacinação. Sob esse aspecto, relacionaremos aqui algumas reações importantes à vacinação:

a) Estado hipotônico hiporresponsivo: quadro clínico de início súbito caracterizado por palidez, diminuição ou desaparecimento

do tônus muscular e de resposta a estímulos. Pode ocorrer após a administração da vacina pentavalente (difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e hemófilos B) e contraindica nova dose se aparecer até 48 horas da primeira dose. Também pode se dar na Difteria, Tétano e *Pertussis* (DTP);

b) Reações locais: dor, calor e endurecimento. Podem suceder com vacinas contra infecções bacterianas (como a DTP, por exemplo, pelo componente *pertussis*, principalmente) ou virais (como no caso da varicela, por exemplo). A diferença é que, nas virais, a reação é mais tardia do que nas bacterianas;

c) Convulsões: podem suceder em até 72 horas após vacina, mais comuns nas bacterianas, principalmente a DTP. Ocorrem raramente – 1:1.750 doses no caso da vacina tríplice viral;

d) Doenças causadas pela vacina: em vacinas de vírus vivo atenuado pode ocorrer a própria doença protegida por ela. É o caso da varicela, da febre amarela e da poliomielite (na VOP).

11.8 CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO

11.8.1 Vacinação em adultos

Em geral, a imunização em adultos é esquecida porque se tem a ideia de que só as crianças devem ser vacinadas. É importante lembrar que se um adulto não tiver carteira de vacinação com comprovação, todas as vacinas a seguir deverão ser realizadas.

Quadro 11.10 - Vacinas obrigatórias para adultos de 20 a 59 anos

| Tipo | Doses |
|---|---|
| Hepatite B | 3 doses de acordo com a situação vacinal |
| Febre amarela | 1 dose se nunca tiver sido vacinado |
| Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) | Se nunca vacinado na fase adulta, 2 doses se entre 20 e 29 anos; 1 dose se entre 30 e 49 anos |
| Dupla adulto | Reforço a cada 10 anos |

Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

11.8.2 Vacinação em idosos

Em idosos, o calendário está descrito no Quadro 11.11.

Quadro 11.11 - Vacinas obrigatórias para idosos (60 anos ou mais)

| Tipo | Doses |
|------------------|---|
| Hepatite B | 3 doses, de acordo com a situação vacinal |
| Febre amarela | 1 dose se nunca vacinado (é obrigatória avaliação médica para afastar riscos de complicações) |
| <i>Influenza</i> | Anualmente |
| Dupla adulto | Reforço a cada 10 anos |
| Pneumo-23 | 1 dose se acamados e em instituições fechadas |

Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

11.8.3 Vacinação em profissionais de saúde

A Sociedade Brasileira de Imunizações possui um calendário diferenciado para a área ocupacional, chamado de Calendário de Vacinação Ocupacional. Além do profissional de saúde, é importante lembrar que outras pessoas podem ter necessidades diferenciadas,

como os profissionais que trabalham com alimentos, militares, aqueles que lidam com crianças, profissionais do sexo, pessoas que viajam muito, entre outros.

O objetivo deste capítulo não é identificar todas as particularidades, que nem são rotineiramente cobradas em concursos médicos. Entretanto, com relação aos profissionais de saúde, é importante conhecer as diferenças de vacinas. Apenas para lembrar quem são os profissionais de saúde com risco: médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, patologistas e técnicos de patologia, dentistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, profissionais de apoio, manutenção e limpeza de ambientes hospitalares, maqueiros, motoristas de ambulância, técnicos de radiologia e outros profissionais lotados ou que frequentemente assiduamente os serviços de saúde, tais como representantes da indústria farmacêutica e outros.

Quadro 11.12 - Calendário de vacinas para profissionais de saúde

| Vacinas | Recomendações para profissional de saúde |
|---|--|
| Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) | É considerado protegido o indivíduo que tenha recebido 2 doses acima de 1 ano e com intervalo mínimo de 1 mês entre elas |
| Hepatites A, B ou A e B | Hepatite A: 2 doses no esquema 0 e 6 meses Hepatite B: 3 doses no esquema 0, 1 e 6 meses Hepatite A e B: 3 doses no esquema 0, 1 e 6 meses. A vacina combinada é uma opção e pode substituir a vacinação isolada das hepatites A e B |
| HPV | 2 vacinas estão disponíveis no Brasil: HPV-4, licenciada para ambos os sexos, e HPV-2, licenciada apenas para o sexo feminino |

| | |
|---|--|
| | Aplicar dTpa independentemente de intervalo prévio com dT e TT |
| Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche – dTpa ou dTpa-VIP); dupla adulto (difteria e tétano – dT) | Com esquema de vacinação básica completo: reforço com dTpa 10 anos após a última dose |
| | Com esquema de vacinação básica incompleto: 1 dose de dTpa a qualquer momento e complementar a vacinação básica com 1 ou 2 doses de dT, de forma a totalizar 3 doses de vacina contendo o componente tetânico |
| | A dTpa pode ser substituída por dTpa-VIP ou dT, dependendo da disponibilidade |
| Poliomielite inativa | Pessoas nunca vacinadas: 1 dose. Na rede privada, só existe a combinada à dTpa |
| Varicela (catapora) | Para suscetíveis, aplicar 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses |
| <i>Influenza</i> (gripe) | Dose única anual. Desde que disponível, a vacina <i>influenza</i> 4V é preferível à <i>influenza</i> 3V, inclusive em gestantes, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a 3V |
| Meningocócicas conjugadas (C ou ACWY) | 1 dose. A indicação da vacina, assim como a necessidade de reforços, dependerá da situação epidemiológica |
| Meningocócica B | 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses. Considerar seu uso avaliando a situação epidemiológica |

| | |
|---------------|--|
| Febre amarela | 1 dose para residentes ou viajantes para áreas afetadas com surtos, de acordo com a classificação do Ministério da Saúde. Pode ser recomendada também para atender a exigências sanitárias de determinadas viagens internacionais. Em ambos os casos, vacinar pelo menos 10 dias antes da viagem |
| Raiva | Para pré-exposição: aplicar 4 doses (0, 7, 21 e 28 dias) |
| Febre tifoide | Dose única. No caso de o risco de infecção permanecer ou retornar, está indicada outra dose após 3 anos |

Que **pontos** mais importantes de **imunização** devo **conhecer** para a **resolução** de provas?

É importante se lembrar das indicações de profilaxia no tétano e na raiva. São sempre muito cobradas, principalmente com as recentes mudanças. Também não se esqueça de ver as vacinas indicadas em faixas etárias fora da infância.

HANSENÍASE

Carolina Barbieri

Durval A. G. Costa

Carolina dos Santos Lázari

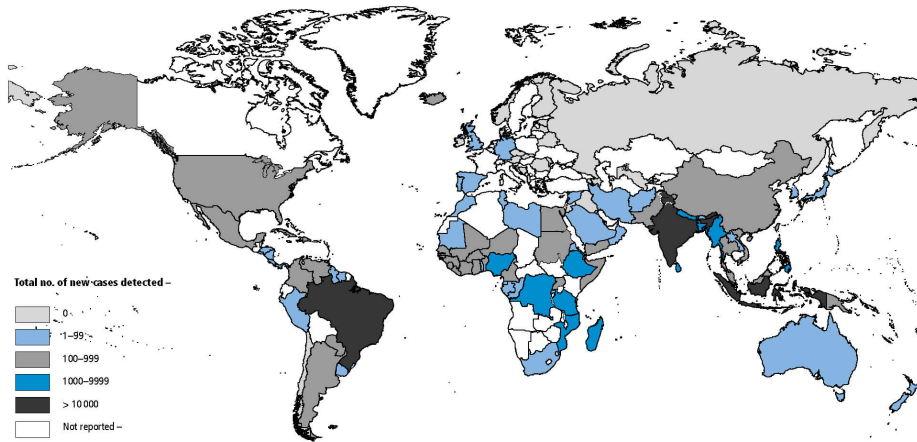
12

Você sabe **diferenciar** as **alterações** que cada tipo de **hanseníase** pode causar?

12.1 DADOS NO BRASIL E NO MUNDO

Nacionalmente, a hanseníase continua a ser um problema de saúde pública, com prevalência variável nas diferentes regiões brasileiras, onde são caracterizadas desde áreas não endêmicas, como Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo, até hiperendêmicas, como as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. A taxa de prevalência de hanseníase caiu 68% nos últimos 10 anos no Brasil, passando de 4,52, em 2003, para 1,42 por 100.000 habitantes, em 2013. A queda é resultado das ações voltadas para a eliminação da doença, intensificada nos últimos anos.

Figura 12.1 - Taxas de prevalência da hanseníase no mundo



Legenda: quanto mais escuro no mapa, maiores as taxas.

Fonte: World Health Organization, 2015.

O Brasil mantém taxa de detecção de 12,2 casos por 100.000 habitantes segundo dados do Ministério da Saúde em 2019, sendo o segundo país do mundo em número de casos. Entre os estados brasileiros, Mato Grosso, Tocantins, Maranhão, Pará, Rondônia, Piauí e Mato Grosso do Sul são os mais prevalentes em número de casos, com mais de 30 casos por 100.000 habitantes; Mato Grosso, o estado com mais casos, tem taxa de detecção de 88 casos por 100.000 habitantes.

12.2 AGENTE ETIOLÓGICO

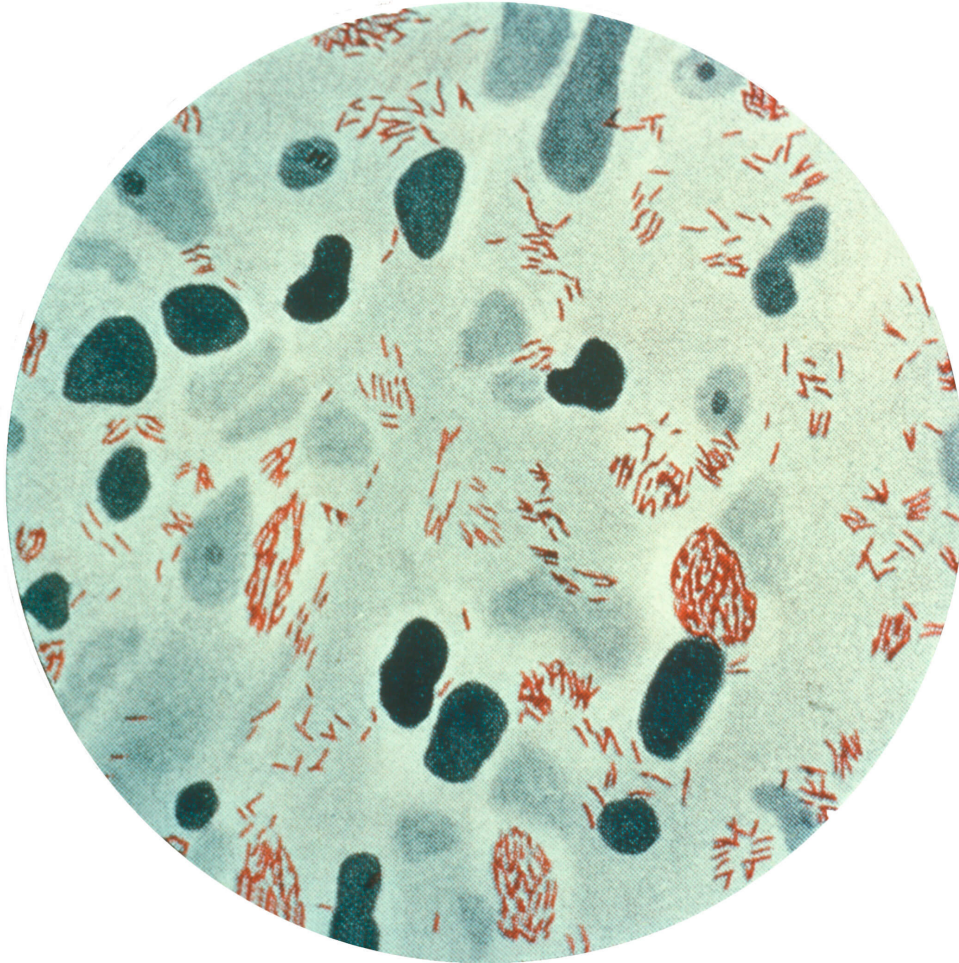
O *Mycobacterium leprae* é o agente causador da hanseníase. Tem forma de bastonete reto ou levemente encurvado e é encontrado isolado ou em aglomerados, “globias”, o que o difere do bacilo da tuberculose (*M. tuberculosis*), que se organiza em fila (fator corda). O bacilo multiplica-se lentamente, por volta de 11 a 16 dias – e esse é um dos mecanismos que fazem com que a doença tenha longos períodos para desenvolvimento. É um parasita intracelular obrigatório que se instala nos macrófagos e nas células de Schwann e tem predileção pela pele e pelo sistema nervoso periférico. Não é cultivável em laboratório; é um Bacilo Álcool-Ácido-Resistente

(BAAR), pois retém a fucsina básica pela parede celular, corando-se em vermelho pela técnica de Ziehl-Neelsen.

Foi identificado em animais selvagens como tatu, macaco e chimpanzé, porém o homem ainda é considerado o único reservatório, ou seja, a única fonte de infecção. A transmissão ocorre a partir do contato, íntimo e prolongado, de indivíduo bacilífero não tratado, que tem como porta de entrada e fonte de transmissão as vias aéreas superiores, na maioria dos casos.

O bacilo apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade. Isso significa que consegue ser transmitido com razoável facilidade, mas costuma ser indolente, vivendo no homem muitos anos antes de causar lesões patogênicas graves. Havendo a infecção, o período de incubação é longo, de 2 a 7 anos, com média de 5 anos, e o tempo de transmissibilidade no paciente bacilífero compreende do início da doença até a primeira dose de rifampicina, capaz de eliminar os bacilos viáveis das vias aéreas superiores em 99,9%. O risco de adoecer depende de fatores ambientais, do grau de exposição ao bacilo – nível endêmico da região, condições socioeconômicas e de saúde, aglomerados etc. – e de fatores genéticos que conduzirão à destruição ou à multiplicação do bacilo pelo sistema imunológico do hospedeiro, determinando, respectivamente, resistência ou suscetibilidade à infecção pelo *M. leprae*.

Figura 12.2 - *Mycobacterium leprae*



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 1979.

12.3 IMUNOPATOGENIA E FATORES GENÉTICOS

Após a infecção pelo *M. leprae*, de 80 a 90% dos infectados evoluem para cura espontânea. Essa resistência inata ao bacilo tem sido relacionada ao gene NRAMP1 (Natural Resistance-Associated Macrophage Protein), localizado no cromossomo 2, que regula a atuação do macrófago a parasitas intracelulares.

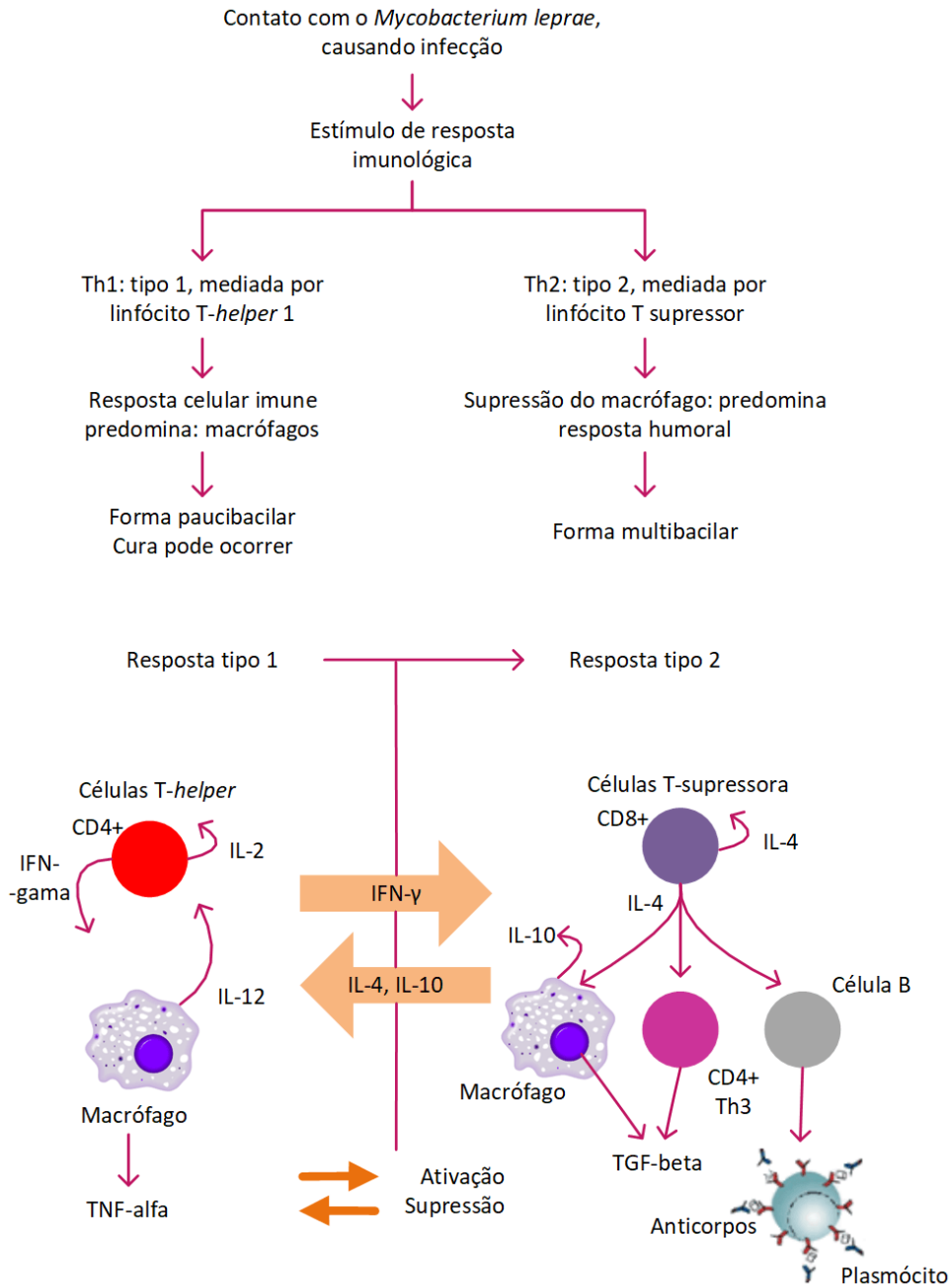
#IMPORTANTE

Nos casos dos paucibacilares, o macrófago tem papel importante na hanseníase por ser o hábitat do bacilo, por ativar as células T e destruí-lo.

A reação de destruição ou multiplicação do bacilo no indivíduo infectado, assim como a forma clínica da doença, é determinada pelo mecanismo imunológico expresso geneticamente. Em outras palavras, o tipo de hanseníase que o organismo apresentará – paucibacilar ou multibacilar – depende da resposta imunológica predominante que o corpo consegue produzir.

Quando predomina a resposta pelo linfócito T-*helper* 1 (Th1), ocorre a produção de IL-2 e gamainterferona (IFN-gama), que induzem a resposta imunocelular com ativação dos macrófagos contra o bacilo, levando à forma paucibacilar ou à cura. Quando predomina a resposta T-*helper* 2 (Th2), são produzidos IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que inativam o macrófago, propiciando a multiplicação do bacilo (forma multibacilar) e estimulando a imunidade humoral. Há proliferação de linfócitos B e produção de anticorpos específicos contra o antígeno da parede celular do *M. leprae*, o glicolípido fenólico 1 (PGL-1). Apesar da produção de anticorpos anti-PGL-1, a resposta humoral é pouco eficaz para a eliminação do bacilo. A Figura 12.3 apresenta um diagrama simplificado desse tipo de resposta imunológica.

Figura 12.3 - Padrão de resposta na hanseníase



Fonte: elaborado pelos autores.

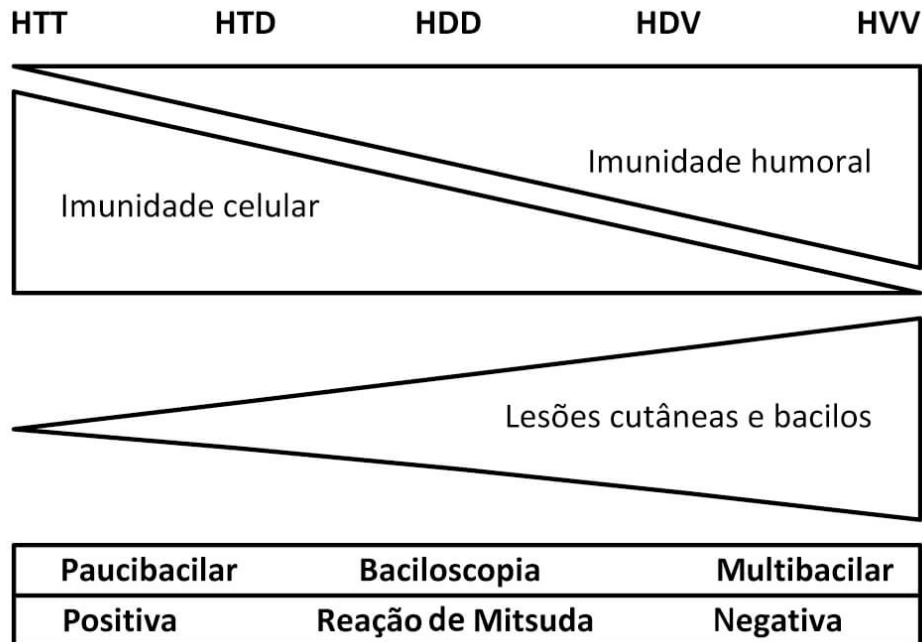
12.4 CLASSIFICAÇÃO

O Brasil adotou, inicialmente, a classificação de Madrid, proposta por Rabello em 1953, que introduziu o conceito de polaridade da doença e considera o quadro clínico, a baciloscopia (esfregaço de

raspado de lesões suspeitas ou da linfa obtida do lóbulo de orelha, do joelho ou do cotovelo, corado pela técnica de Ziehl-Neelsen) e a reação de Mitsuda. Esta consiste em um teste que avalia a hipersensibilidade tardia celular com a aplicação intradérmica de um antígeno do *Mycobacterium leprae*, a lepromina, e leitura em 3 a 4 semanas: se o teste for positivo, sugere resposta celular presente; se negativo, resposta celular ausente. Rabello classificou 2 polos estáveis e opostos: a Hanseníase Tuberculoide (HT) – polo imunopositivo – e a Hanseníase Virchowiana (HV) ou Lepromatosa (HL) – polo imunonegativo; e 2 polos instáveis: a Hanseníase Indeterminada (HI) e a Hanseníase Dimorfa (HD) ou *Borderline* (HB), que se direcionam para 1 dos polos anteriores, conforme a evolução da doença.

Em 1966, Ridley e Jopling sugeriram outra classificação, que inclui a HI como forma inicial da doença e outras 5 formas clínico-imunológicas representadas na Figura 12.4. Apesar de completa, essa classificação se mostrou demorada e de difícil realização na prática clínica, retardando o início da terapêutica. Isso fez com que, em 1988, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugerisse a Classificação Operacional com apenas 2 formas, a paucibacilar e a multibacilar, conforme a baciloscopia.

Figura 12.4 - Classificação dos tipos de hanseníase segundo Ridley e Jopling



Legenda: Hanseníase Tuberculoide-Tuberculoide (HTT); Hanseníase Tuberculoide-Dimorfa (HTD); Hanseníase Dimorfa-Dimorfa (HDD); Hanseníase Dimorfa-Virchowiana (HDV); Hanseníase Virchowiana-Virchowiana (HVV).

Atualmente, como a OMS, o Ministério da Saúde do Brasil preconiza a Classificação Operacional para fins de definição imediata de esquema terapêutico. São classificados como paucibacilares os indivíduos com baciloscopia negativa e até 5 lesões e/ou somente 1 tronco nervoso acometido, e multibacilares aqueles com mais de 5 lesões e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido e/ou baciloscopia positiva. Isto é, a baciloscopia positiva classifica o paciente como multibacilar, independentemente do número de lesões.

Quadro 12.1 - Formas clínicas relacionadas com baciloscopia e reação de Mitsuda, segundo a classificação de Madri

| | Indeterminada | Tuberculoide | <i>Borderline</i> | Virchowiana |
|-------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|
| Reação de Mitsuda | Positiva ou negativa | Fortemente positiva | Negativa a positiva fraca | Negativa |
| Baciloscopia | Negativa | Negativa | Positiva a raros bacilos | Positiva |

Quadro 12.2 - Correlação entre as classificações de Madri (1953), de Ridley e Jopling (1966) e da Organização Mundial da Saúde (1982) adotadas para a hanseníase

| | | | | |
|-------------------------|----------------|--------------|-------------------|-------------|
| Madri | Indeterminada | Tuberculoide | <i>Borderline</i> | Virchowiana |
| Ridley e Jopling | -- | TT | BT, BB, BL | LL |
| OMS | Paucibacilares | | Multibacilares | |

Legenda: Tuberculoide-Tuberculoide (TT); Borderline-Tuberculoide (BT) – embora apresente características da forma paucibacilar, operacionalmente tem sido classificada como multibacilar; Borderline-Borderline (BB); Borderline-Lepromatosa (BL); Lepromatosa-Lepromatosa (LL).

Quadro 12.3 - Características clínico-bacteriológicas com as classificações de Ridley e Jopling e a operacional da Organização Mundial da Saúde

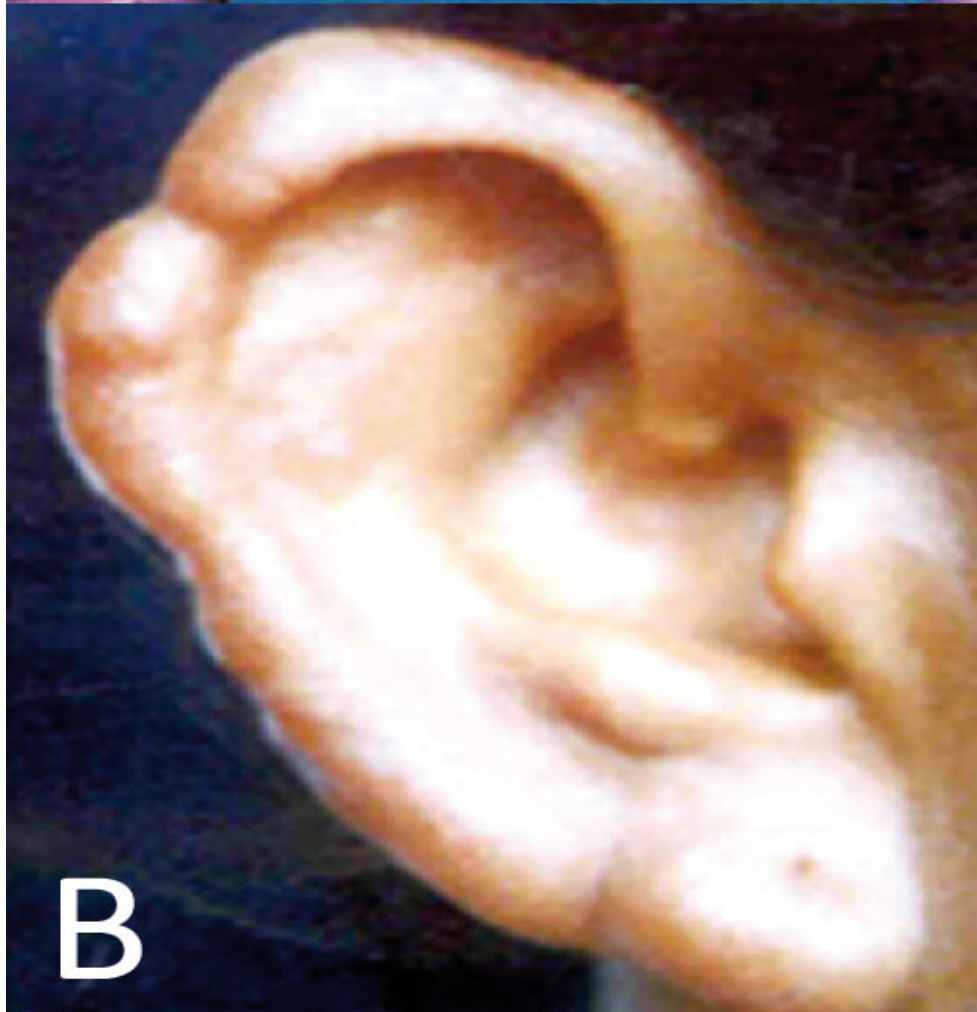
| Clínica | Baciloscopia | Ridley e Jopling | Classificação operacional vigente para a rede básica |
|---|------------------------|------------------|---|
| <p>Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrômicas e/ou eritemato-hipocrômicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos .É um estágio inicial e transitório da hanseníase, geralmente visto em crianças. Pode evoluir para outros tipos de hanseníase ou para cura</p> | <p>Negativa</p> | <p>HI</p> | <p>Paucibacilar Até 5 lesões de pele e/ou apenas 1 tronco nervoso acometido</p> |
| <p>Placas eritematosas, eritemato-hipocrômicas, bem definidas, hipo ou anestésicas, com comprometimento de nervo. Lesões em pequena quantidade ou únicas geralmente não ultrapassam 10 cm de diâmetro. É o polo chamado de resistência</p> | <p>Negativa HT</p> | | <p>Paucibacilar Até 5 lesões de pele e/ou apenas 1 tronco nervoso acometido</p> |

| | | | |
|--|-----------------------------|-----------|--|
| <p>Lesões pré-foveolares (eritematosas planas com o centro claro), lesões foveolares (eritematopigmentares, de tonalidade ferruginosa ou pardacenta), com alterações de sensibilidade. Ficam entre os polos tuberculoide e virchowiano, por isso as lesões apresentam características que relembram os 2 polos: o virchowiano e o tuberculoide</p> | <p>Positiva ou negativa</p> | <p>HD</p> | <p>Multibacilar Mais do que 5 lesões de pele e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido</p> |
| <p>Eritema e infiltração difusa, placas eritematosas infiltradas e de bordas mal definidas, tubérculos e nódulos, madarose, lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade. Além da invasão da derme e do tecido subcutâneo, o infiltrado envolve plexo vasculonervoso, glândulas sudoríparas e aparelho pilossebáceo. A pesquisa do bacilo mostra-o íntegro, aglomerado em globias. É o polo chamado anérgico</p> | <p>Positiva</p> | <p>HV</p> | <p>Multibacilar Mais do que 5 lesões de pele e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido</p> |

Portanto, apesar de ainda haver esforço para subdividir os tipos de lesões em tuberculoide-tuberculoide, tuberculoide-dimorfa, dimorfa-dimorfa, dimorfa-virchowiana e virchowiana, a classificação que deve ser guardada é a de paucibacilar e multibacilar.

12.4.1 Multibacilar

Figura 12.5 - Hanseníase multibacilar



Legenda: (A) paciente com típicas lesões multibacilares: nesse caso, notam-se múltiplos nódulos na região das mãos, com a formação de tubérculos e deformidade importante de extremidades. Trata-se de um caso de hanseníase virchowiana, mas o importante é lembrar que seguramente é um caso com mais de 5 lesões; (B) infiltração importante na orelha, que normalmente também aparece em casos de multibacilares.

Figura 12.6 - Hanseníase dimorfa



Fonte: *Guia prático sobre a hanseníase*, 2017.

As lesões apresentadas na Figura 12.6 indicam característica de hanseníase dimorfa. Os pacientes apresentam lesões que lembram a forma tuberculoide, mas, como são várias e de tamanho grande, são características da virchowiana. Como apresentam características dos 2 polos, são definidas como virchowianas.

12.4.2 Paucibacilar

Figura 12.7 - Hanseníase tuberculoide



Fonte: *Guia prático sobre a hanseníase*, 2017.

Na Figura 12.7, a lesão apresenta formas que não ultrapassam 10 cm, com poucas lesões. São placas bem definidas, características de forma tuberculoide.

Figura 12.8 - Lesão indeterminada



Fonte: adaptado de *Guia prático sobre a hanseníase*, 2017.

No caso da Figura anterior, observa-se lesão hipocrômica com anestesia. Lesões como essa geralmente são de passagem para cura ou para outras formas de hanseníase.

12.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico instituído pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil define hanseníase com base em 1 ou mais das seguintes alterações: presença de lesões de pele com alteração da sensibilidade, presença de espessamento neural e/ou baciloscopia positiva. Como a baciloscopia só é positiva em pacientes paucibacilares, o diagnóstico muitas vezes é clínico, principalmente em pacientes com poucos bacilos.

Diante de uma suspeita de hanseníase, deve-se realizar uma anamnese completa, com história clínica e epidemiológica e avaliação dermatoneurológica detalhadas. As lesões da hanseníase têm alteração de sensibilidade tátil, térmica e/ou dolorosa. A pesquisa da sensibilidade deve ser feita em toda lesão suspeita, orientando o paciente sobre o exame e solicitando-o para que feche os olhos e compare a área acometida com a área sã. A sensibilidade tátil pode ser avaliada com algodão seco; a térmica, com tubo de vidro com água fria e quente ou algodão embebido em éter (para a fria); e a dolorosa, com ponta de agulha estéril ou com monofilamento de *nylon* (estesiômetro).

Inicialmente, a sensibilidade começa a ser alterada pela percepção térmica, em seguida, a dolorosa e, posteriormente, a tátil. Os principais troncos neurais acometidos são face, trigêmeo e facial; nos membros superiores, o ulnar e o mediano; nos membros inferiores, o fibular comum e o tibial posterior.

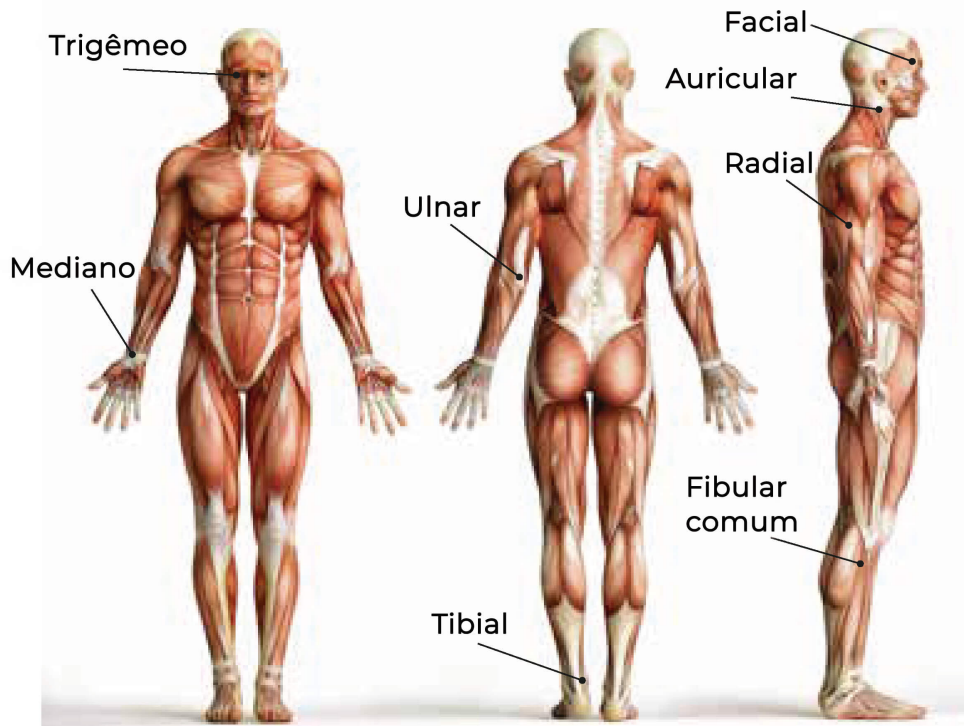
A doença evolui com processo inflamatório dos nervos periféricos (neurites) por lesão direta do bacilo e/ou por dano secundário decorrente da resposta imunológica do hospedeiro. São acometidas fibras sensitivas (tátil, térmica e dolorosa); motoras, que podem levar a parestesia, paralisia, perda de força e atrofia muscular, incapacidades e deformidades; autonômicas, com perda da sudorese (anidrose). A neurite pode ser aguda, de evolução abrupta, caracterizada por dor (neuralgia), hipersensibilidade à palpação, edema e espessamento do nervo; ou crônica, de evolução insidiosa, que cursa com alteração sensitiva, espessamento, parestesia e perda da força muscular. A forma crônica pode manifestar-se ou não com dor (neurite silenciosa).

A avaliação neurológica inclui:

1. Inspeção de olhos, nariz, membros superiores e inferiores;
2. Palpação dos nervos periféricos;
3. Avaliação da força muscular;
4. Avaliação da sensibilidade ocular e cutânea;
5. Teste da pilocarpina (para identificar áreas de anidrose) e da histamina.

Uma descrição mais detalhada da avaliação neurológica pode ser encontrada em manuais do Ministério da Saúde. No entanto, deve-se frisar que qualquer forma de hanseníase apresenta alterações de nervos.

Figura 12.9 - Nervos mais acometidos



Fonte: adaptado de *Guia prático sobre a hanseníase*, 2017.

As neurites apresentam como características:

1. Nervos espessados e fibrosados;
2. Intumescidos;
3. Dor espontânea ou ao toque, em graus variáveis;
4. Exacerbação da sensibilidade local e/ou territorial;
5. Evolução para comprometimento sensitivo-motor e perda da função;
6. Pode ocorrer paralisia súbita.

Lembrar que o diagnóstico clínico é essencial na maioria dos casos. Entretanto, o exame complementar de importância diagnóstica é a baciloscopia com pesquisa de BAAR (técnica de Ziehl-Neelsen). O teste de Mitsuda auxilia na classificação antiga e não tem valor diagnóstico. A biópsia da lesão, na qual podem ser encontrados macrófagos carregados de bacilos, chamados células de Virchow, e do nervo pode ser usada nos casos de dúvida para esclarecimento diagnóstico. Outros exames, como sorologia anti-PGL-1, imunohistoquímica e PCR são usados unicamente em pesquisa, com pouca utilidade na prática clínica.

O diagnóstico diferencial inclui doenças que levam a alterações neurológicas e de pele. É importante ressaltar que, entre as doenças dermatológicas, a hanseníase é a única que leva à alteração da sensibilidade.

Quadro 12.4 - Diagnósticos diferenciais

| | |
|-------------------------------|--|
| Doenças dermatológicas | Pitiríase versicolor |
| | Eczemátide (pitiríase alba ou darto volante) |
| | Eczema seborreico |
| | <i>Tinea corporis</i> |
| | Vitiligo |
| | Nevos |
| | Hipocromias cicatriciais |
| | Psoríase |
| | Farmacodermias |
| | Paracoccidioidomicose |
| | Lúpus eritematoso sistêmico |
| | Sífilis |
| | Tuberculose cutânea |
| | Leishmaniose |

Doenças neurológicas

Síndrome do túnel do carpo

Neuralgia parestésica

Neuropatia alcoólica

Neuropatia diabética

Lesões por esforços repetitivos

Existem diferenças entre os tipos de pacientes paucibacilares ou multibacilares. O diagnóstico baseia-se na identificação de sinais e sintomas; uma vez diagnosticado, o caso de hanseníase deve ser classificado, operacionalmente, para fins de tratamento. Essa classificação também é feita com base nos sinais e sintomas da doença:

1. **Paucibacilares (PB):** casos com até 5 lesões de pele;
2. **Multibacilares (MB):** casos com mais de 5 lesões de pele.

12.6 TRATAMENTO

A hanseníase é uma doença curável. O tratamento adotado pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde é a poliquimioterapia (PQT), fornecida gratuitamente no país, que consiste no uso de pelo menos 2 drogas, incluindo a rifampicina, que é bactericida – a fim de ter um efeito mais rápido e eficaz, evitando a resistência bacteriana –, e uma outra droga, que pode ser a dapsona e/ou a clofazimina.

A PQT destrói o bacilo, tornando-o inviável, e evita a evolução da doença, prevenindo as incapacidades e deformidades causadas por ela, levando à cura. O bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo a cadeia epidemiológica da doença. Assim, logo no início do tratamento, a transmissão da doença é interrompida e, se realizado de forma completa e correta, garante a cura.

O esquema terapêutico da hanseníase é administrado ambulatorialmente, com doses diárias autoadministradas em domicílio e mensais supervisionadas na Unidade Básica de Saúde, diferindo conforme a classificação do paciente em paucibacilar ou multibacilar.

Quadro 12.5 - Esquemas ambulatoriais de tratamento da hanseníase em adultos

| Drogas | Paucibacilar | Multibacilar |
|-------------------|---|---|
| Rifampicina (RFM) | 1 dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada | 1 dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada |
| Dapsona (DDS) | 1 dose mensal de 100 mg supervisionada e 1 dose diária autoadministrada | 1 dose mensal de 100 mg supervisionada e 1 dose diária autoadministrada |
| Clofazimina (CFZ) | -- | 1 dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e 1 dose diária de 50 mg autoadministrada |

| | | |
|----------------------|---|---|
| Seguimento dos casos | Comparecimentos mensais para medicação supervisionada no período de tratamento de 6 a 9 meses | Comparecimentos mensais para medicação supervisionada no período de tratamento de 12 a 18 meses |
|----------------------|---|---|

Aspecto das cartelas



Fonte das imagens: Organização Pan-Americana da Saúde.

Quadro 12.6 - Esquemas ambulatoriais de tratamento da hanseníase em crianças de até 14 anos

| | Medicamentos | Idades | Doses mensais supervisionadas | Doses autoadministradas |
|---|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------------|
| Paucibacilar (por 6 meses) ¹ | Dapsona | De 0 a 5 anos | 25 mg | 25 mg/d |
| | | De 6 a 14 anos | De 50 a 100 mg | De 50 a 100 mg/d |
| | Rifampicina | De 0 a 5 anos | De 150 a 300 mg | -- |
| | | De 6 a 14 anos | De 300 a 450 mg | -- |

| | | | | |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Multibacilar (por 12 meses) ² | Dapsona | De 0 a 5 anos | 25 mg | 25 mg/d |
| | | De 6 a 14 anos | De 50 a 100 mg | 50 a 100 mg/d |
| | Rifampici na | De 0 a 5 anos | De 150 a 300 mg | -- |
| | | De 6 a 14 anos | De 300 a 450 mg | -- |
| | Clofazimi na | De 0 a 5 anos | 100 mg | 100 mg/sem |
| | | De 6 a 14 anos | De 150 a 200 mg | 150 mg/sem |

1 Cura com 6 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 9 meses.

2 Cura com 12 doses mensais supervisionadas de rifampicina em até 18 meses.

Para paucibacilares, com lesão única e sem envolvimento do tronco nervoso, pode ser realizado o esquema ROM: Rifampicina, 600 mg; Ofloxacino, 400 mg; Minociclina, 100 mg, em doses únicas supervisionadas, recomendado apenas para uso em centros de referência.

Além do tratamento medicamentoso, devem ser abordados a prevenção e o tratamento das incapacidades e deformidades, com orientação de autocuidado, tipo de calçado, fisioterapia motora etc.

O tratamento da hanseníase elimina a maioria dos bacilos logo no primeiro dia da PQT, contudo os estados reacionais podem aparecer mesmo após o tratamento encerrado.

12.7 ESTADOS REACIONAIS

Os estados reacionais são reações do sistema imunológico do paciente ao *M. leprae*. Trata-se de um processo inflamatório agudo ou subagudo que pode ocorrer antes (abrindo o quadro), durante ou depois do fim do tratamento com a PQT. Pode ser desencadeado por vacinação, gestação/puerpério, infecções, medicamentos (iodeto de potássio, anticoncepcional oral) e estresse físico e/ou emocional, e é a principal causa de incapacidades e deformidades físicas.

Os estados reacionais são classificados em 2 tipos: reação tipo 1 ou Reação Reversa (RR), e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico.

12.7.1 Reação tipo 1 ou reação reversa

Ocorre nos pacientes paucibacilares com frequência de 8 a 33% por um processo inflamatório desencadeado por hipersensibilidade tardia mediada por células. Relaciona-se com a resposta celular melhor que eles possuem em relação aos multibacilares. Inicia-se, usualmente, nos primeiros 6 meses de tratamento com a PQT e caracteriza-se por reagudizações de lesões preexistentes com novo aspecto eritematoinfiltrativo (erisipeliforme) e aparecimento abrupto de neurites (dor aguda e espontânea) sem sintomas sistêmicos. Nervos comprometidos tornam-se intumescidos, com graus variáveis de dor, exacerbação da sensibilidade, local e/ou territorial, destacando-se o comprometimento dos sítios de predileção, como nervos ulnar, mediano, radial, tibial posterior e supraorbitário. Podem ocorrer edema de mãos e pés, bem como surgimento agudo de “mão em garra” ou “pé caído”. O tratamento de escolha é o corticoide, sendo preconizada prednisona, de 1 a 2 mg/kg/d, até a melhora clínica ou a regressão do quadro, com redução de 5 a 10 mg a cada 1 a 2 semanas até a suspensão. Outros medicamentos de segunda linha podem ser usados, como ciclosporina e anti-inflamatórios não esteroides. Pode ser necessária a cirurgia descompressiva nos casos de abscesso de nervo. Como esses pacientes geralmente são paucibacilares, o teste de Mitsuda é positivo.

12.7.2 Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico

Ocorre em pacientes multibacilares, com frequência de aproximadamente 30%, podendo chegar a 50%, cujo mecanismo imunológico desencadeante é a formação e a deposição de imunocomplexos. Esses pacientes têm baixa resposta imunológica celular, ao contrário dos paucibacilares, e, por isso, o teste de Mitsuda é negativo. Pode ocorrer como primeira manifestação da doença, durante ou após o tratamento, e caracteriza-se por lesões novas com distribuição simétrica com aspecto de nódulos eritematosos dolorosos que podem evoluir para vesículas, pústulas, bolhas, úlceras e necrose. Além do quadro dermatológico, aparecem neurite aguda e sintomas sistêmicos como febre, astenia, mialgia, náuseas e artralgia, com acometimento de outros órgãos: edema de extremidade, iridociclite, epistaxe, orquite e linfadenite. A droga de eleição é a talidomida, na dose de 100 a 400 mg/d, até a regressão do quadro (medicamento contraindicado para mulheres grávidas por seu efeito teratogênico). Deve estar associada à prednisona nas mesmas doses mencionadas em caso de comprometimento neural, irite/iridociclite, orquiepididimite, mãos e pés reacionais, nefrite, eritema nodoso necrosante e vasculite (fenômeno de Lúcio).

12.7.2.1 Fenômeno de Lúcio

Muitas vezes reconhecido como terceiro tipo de estado reacional. Ocorre necrose de arteríolas, com invasão maciça de *M. leprae*. É comum no México e na América Central, mas infrequente em outras regiões do mundo. Suas causas não são claramente definidas, mas a bacilemia em células endoteliais, associada a fenômenos trombóticos, é importante; entretanto, prováveis fatores imunológicos, como depósito de complexo imune em vasos da derme, genéticos, regionais, e próprios do *M. leprae* são considerados como envolvidos na etiopatogenia dessa manifestação clínica.

A presença do estado reacional não altera a conduta terapêutica com a PQT, ou seja, deve-se iniciar o tratamento do estado reacional e a PQT no caso de o estado reacional ter aberto o quadro de hanseníase; manter a PQT se o estado reacional surgir durante o tratamento; e

não reiniciar a PQT se o estado reacional aparecer após o tratamento adequado.

É importante diferenciar o estado reacional de um quadro de recidiva da hanseníase, conforme descrito no Quadro 12.7. No caso de recidiva, deve-se iniciar o tratamento com a PQT.

Quadro 12.7 - Diferenças entre reações reversas e recidivas

| Reações reversas | Recidivas |
|---|--|
| Geralmente, durante a quimioterapia ou dentro de 6 meses após o tratamento | Normalmente, muito depois do término da quimioterapia, acima de 1 ano de intervalo de tratamento |
| Início súbito e inesperado | Início lento e insidioso |
| Possivelmente, febre e mal-estar | Normalmente sem sintomatologia geral |
| Lesões antigas que se tornam eritematosas, brilhantes e infiltradas | Lesões antigas que podem apresentar bordas eritematosas |
| Em geral, várias lesões novas | Poucas lesões novas |
| Possivelmente, ulceração das lesões | Ulceração rara |
| Regressão com descamação | Sem descamação |
| Possível acometimento de vários troncos nervosos rapidamente, com dor e alteração da sensibilidade e da função motora | Possível acometimento de um único nervo e alterações motoras muito lentamente |
| Excelente resposta à corticoterapia | Má resposta à corticoterapia |

Quadro 12.8 - Diferenças entre reação reversa e eritema nodoso hansênico

| Sinais | Reação reversa (tipo I) | Eritema nodoso hansênico (tipo II) |
|------------------------------|---|---|
| Inflamação de pele | Inflamação das lesões, restante do tegumento inalterado | Nódulos eritematoinfiltrados, não associados a lesões prévias |
| Condições gerais do paciente | Sem quadro sistêmico | Febre alta, mal-estar geral |
| Início e formas da doença | Geralmente precoce, durante o tratamento; formas: paucibacilares | Geralmente com tratamento avançado; formas multibacilares |
| Olhos | Fraqueza de pálpebras, com dificuldade para fechá-las; prednisona 1 mg/kg/d | Irite e iridociclite; talidomida 100 a 300 mg/d – o uso é proibido em gestantes ou mulheres em idade fértil, então, nesse caso, o tratamento deve ser com pentoxifilina 1.200 mg/d + prednisona 1 mg/kg/d |
| Reação de Mitsuda | Positiva | Negativa |

12.8 PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional.

As principais medidas de controle são o diagnóstico e o tratamento precoces e controle dos contatos íntimos, interrompendo o ciclo de transmissão da doença. Deve ser realizada a busca ativa de todos os

contatos intradomiciliares que tenham residido ou residam com o caso-índice nos últimos 5 anos. A realização de BCG para contatos intradomiciliares teve mudanças indicadas pelo Ministério da Saúde em 2009 (Quadro 12.9).

#IMPORTANTE

Após a avaliação dermatoneurológica detalhada para exclusão da doença, os contatos devem receber doses de BCG.

Quadro 12.9 - Doses de BCG para os contatos intradomiciliares

| Avaliação da cicatriz vacinal | Condutas |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Sem cicatriz | Administração de 1 dose |
| Com 1 cicatriz de BCG | Administração de 1 dose |
| Com 2 cicatrizes de BCG | Sem prescrição de qualquer dose |

Com diagnóstico e tratamento rápidos e eficazes, além da vacinação dos contatos íntimos com BCG, é possível um controle epidemiológico visando atingir a meta de menos de 1 caso para cada 10.000 pessoas, fazendo com que a hanseníase deixe de ser um problema de saúde pública no país.

12.9 HANSENÍASE E GRAVIDEZ

As alterações hormonais da gravidez causam diminuição da imunidade celular, fundamental na defesa contra o *Mycobacterium leprae*. Portanto, é comum que os primeiros sinais de hanseníase, em uma pessoa já infectada, apareçam durante a gravidez e o puerpério, quando também podem ocorrer os estados reacionais e os episódios de recidivas. A gestação nas mulheres portadoras de hanseníase

tende a apresentar poucas complicações, exceto pela anemia, comum em doenças crônicas.

A gravidez e o aleitamento materno não contraindicam a administração dos esquemas de tratamento poliquimioterápico da hanseníase, que são seguros tanto para a mãe quanto para a criança. Algumas drogas são excretadas pelo leite, mas não causam efeitos adversos. Os recém-nascidos, porém, podem apresentar a pele hiperpigmentada pela clofazimina, ocorrendo a regressão gradual da pigmentação após a parada da PQT.

Você sabe **diferenciar** as **alterações** que cada tipo de **hanseníase** pode causar?

Em relação às alterações causadas pela hanseníase, não se esqueça de diferenciar bem as alterações nas formas paucibacilares e multibacilares. Também não se deve esquecer de identificar o teste de Mitsuda nessas formas e o número de lesões e alterações de sensibilidade.

HEPATITES VIRAIS

Carolina dos Santos Lázari

Durval A. G. Costa

13

Paciente com **alteração** de **transaminases**. Será hepatite **viral**?

13.1 DEFINIÇÕES

O termo “hepatite” refere-se à inflamação do parênquima hepático, caracterizada por infiltrado inflamatório local, que provoca lesão tecidual, com necrose hepatocelular. Pode ser provocada por diversos agentes infecciosos, seja com acometimento exclusivo do fígado, seja como parte de uma infecção sistêmica. Neste capítulo, serão discutidas as hepatites virais, isto é, causadas por vírus que apresentam tropismo específico pelo fígado (hepatotrópicos), tornando esse órgão o alvo central do acometimento da doença. Os principais agentes dessa categoria são chamados vírus hepatotrópicos A, B, C, D e E.

As hepatites virais apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades. São de distribuição universal e a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada hepatite. Sua grande importância está no número de indivíduos atingidos, na possibilidade de complicações das formas agudas e na morbimortalidade relacionada à cronificação.

As hepatites medicamentosas não são abordadas neste capítulo e não são objetivo de abordagem em um livro de doenças infecciosas.

Alguns pormenores do uso de medicações, como a indicação de transplantes na associação a acetaminofeno na hepatite A, serão discutidos durante o capítulo.

13.2 HEPATITE A

O vírus da hepatite A (HAV) é um picornavírus, cujo material genético é constituído por uma molécula de RNA de fita simples. É desprovido de envelope, estrutura que habitualmente se relaciona com a variabilidade genética e antigênica do vírus. Dessa forma, há apenas 1 sorotipo, o que permite que a primoinfecção (imunização natural) e a vacinação (imunização artificial), conferindo imunidade protetora permanente diante de novas exposições.

13.2.1 Patogênese

A aquisição do vírus ocorre por ingestão de partículas virais infectantes, presentes na água ou em alimentos contaminados, ou, até mesmo, contato direto ou compartilhamento de fômites com o indivíduo doente.

A replicação viral nos hepatócitos permite que novas partículas infectantes sejam liberadas na bile e ganhem novamente a luz intestinal, por onde são eliminadas com as fezes, tornando o indivíduo infectado fonte de novas infecções.

Com o estabelecimento da resposta imune específica contra o HAV, são produzidos anticorpos neutralizantes protetores. Assim, interrompe-se a viremia e, a seguir, a replicação viral no fígado, com resolução completa da lesão tecidual. Não há cronificação da infecção por HAV nem relatos de seqüela hepática permanente após a infecção aguda.

13.2.2 Epidemiologia

A principal via de transmissão do HAV é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por meio de água e alimentos contaminados. A grande quantidade de vírus presente nas fezes dos indivíduos infectados contribui para a transmissão, visto que o HAV é bastante estável no meio ambiente. O indivíduo infectado apresenta eliminação fecal de partículas virais de 2 semanas antes a 2 semanas após o surgimento da icterícia, com diminuição progressiva. Durante todo esse período, é fonte de transmissão para novas infecções.

Logo, a disseminação da doença está relacionada com a infraestrutura de saneamento básico e os aspectos ligados às condições de higiene. Em regiões com estrutura de saneamento precária, as pessoas são expostas ao HAV em faixas etárias menores, apresentando formas subclínicas ou anictéricas, que ocorrem, mais frequentemente, nas crianças em idade pré-escolar. Em tais populações, surtos são menos comuns em virtude da exposição precoce, com infecção inaparente, que resulta em imunidade protetora permanente. Em populações com melhores condições de saneamento, o momento da primoinfecção é mais tardio e há maior proporção de casos sintomáticos.

Na maioria dos casos, a doença é autolimitada e de caráter benigno, e a insuficiência hepática aguda grave acontece em menos de 1% dos casos. Esse percentual é maior em indivíduos com mais de 65 anos. Via de regra, os mais velhos apresentam doença sintomática e de resolução mais lenta.

A idade média de acometimento de hepatite A no Brasil é antes da adolescência, com 9,78 anos. A exposição precoce acaba tornando-se preferível, pois imuniza permanentemente as crianças, que, geralmente, não têm sintomas.

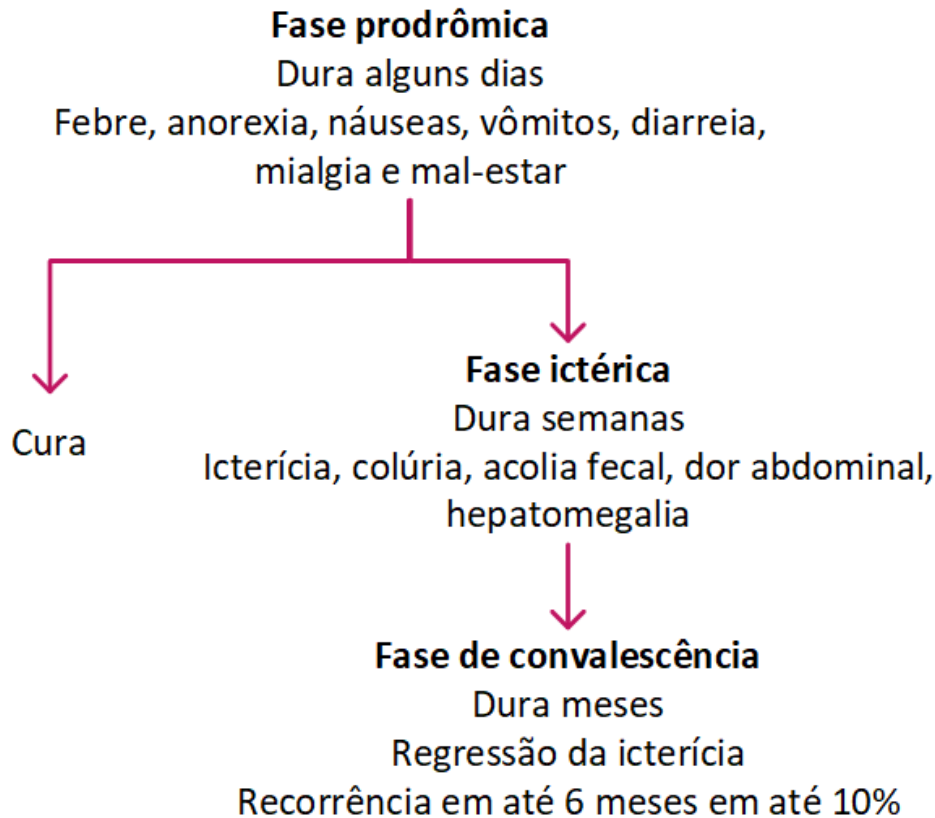
13.2.3 Formas clínicas

As manifestações clínicas dependem da idade de aquisição da infecção. Quanto menor a idade, menor a probabilidade do desenvolvimento de formas sintomáticas. Em crianças menores de 6 anos, menos de 10% dos infectados desenvolvem a forma icterícia. Quando sintomáticas, as crianças tendem a apresentar sintomas inespecíficos que nem sempre levam ao diagnóstico de hepatite aguda.

À medida que avança a idade, aumenta a probabilidade de manifestações clínicas da doença. Entre 76 a 97% dos adultos são sintomáticos; destes, 40 a 70% desenvolvem icterícia.

A insuficiência hepática aguda, ou hepatite fulminante, acontece em menos de 1% dos casos de hepatite A. É mais frequente em adultos, com risco bastante aumentado acima dos 65 anos. Praticamente inexistente entre crianças, em que a lesão hepática é mais branda e são raras as formas icterícias.

Figura 13.1 - Fases da hepatite A



Fonte: elaborado pelos autores.

A fase de convalescência da hepatite A é marcada por regressão gradual da icterícia. A intolerância alimentar e a fadiga podem durar meses para se resolverem completamente. Até 10% dos indivíduos apresentam recorrência da icterícia e oscilação das transaminases por até 6 meses após a infecção aguda.

Não há cronificação na hepatite A. Também não existe sequela hepática após a infecção aguda, como ocorre com outros vírus hepatotrópicos.

13.2.4 Diagnóstico

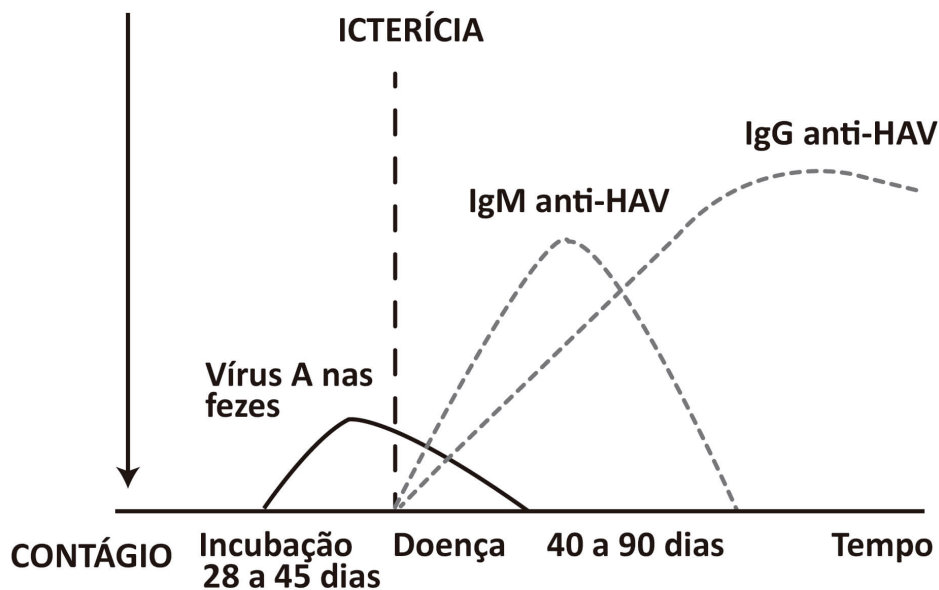
A alteração laboratorial mais importante da hepatite A aguda é a elevação de transaminases que, em geral, estão maiores do que 3

vezes o limite superior da normalidade, podendo atingir marcas tão altas quanto 5.000. Apesar de a sua alteração estar diretamente relacionada com a lesão hepatocelular, o nível de elevação não é fator prognóstico nem faz parte dos critérios de definição de hepatite fulminante ou de indicação de transplante hepático.

Quadro 13.1 - Hepatite A: interpretação dos resultados sorológicos

| Anti-HAV total | Anti-HAV IgM | Interpretações |
|----------------|--------------|--|
| (+) | (+) | Infecção recente pelo HAV |
| (+) | (-) | Infecção passada pelo HAV – também pode aparecer nos pacientes que foram vacinados para este vírus |
| (-) | (-) | Ausência de contato com o HAV, não imune |

Figura 13.2 - Tempo de aparecimento dos marcadores na hepatite A



Fonte: Hepatites Agudas, 2006.

13.2.5 Tratamento

Não há tratamento antiviral específico para hepatite A. Recomendam-se suporte clínico e medicações sintomáticas, principalmente hidratação oral e antieméticos.

Como não há tratamento específico para a hepatite A, a recomendação é de suporte clínico e sintomáticos, principalmente hidratação oral e antieméticos. A dieta deve ser leve e com baixo teor lipídico, e o paciente deve ser orientado a não ingerir bebida alcoólica em nenhuma quantidade a fim de evitar um novo fator de lesão hepática.

Pacientes com qualquer sinal de evolução para insuficiência hepática aguda – razão normatizada internacional (INR) > 1,5 e alteração do nível de consciência – devem ser transferidos a um serviço de referência de transplante hepático, pois, caso preencham os critérios estabelecidos para indicação de transplante, serão incluídos na lista como prioridade.

Os critérios de indicação de transplante na insuficiência hepática aguda estabelecidos pelo King's College Hospital são:

1. Indivíduos que ingeriram acetaminofeno:

- a) pH do sangue arterial < 7,3, independentemente do grau de encefalopatia;
- b) TP > 100 s ou INR > 6,5 e concentração de creatinina sérica > 3,4 mg/dL em pacientes com encefalopatias III ou IV.

2. Sem ingestão de acetaminofeno: TP > 100 s ou INR > 6,5, independentemente do grau de encefalopatia;

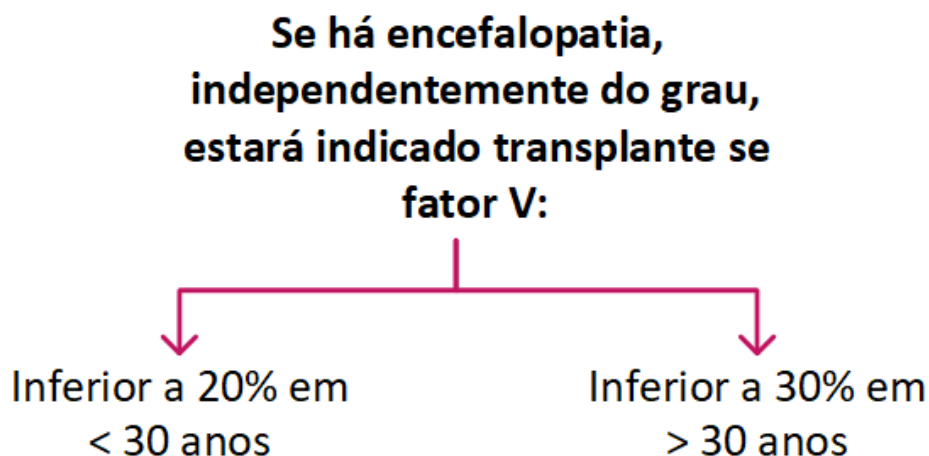
3. Ou 3 das seguintes variáveis:

- a) Idade menor que 10 ou maior que 40 anos;
- b) Causas: hepatite A ou B, halotano, reações farmacológicas idiossincrásicas;
- c) Duração da icterícia por mais de 7 dias antes do início da encefalopatia;

4. TP:

- a) > 50 s, INR $> 3,5$;
- b) Concentração sérica de bilirrubina $> 17,5$ mg/dL.

Figura 13.3 - Critérios de Clichy



Fonte: elaborado pelos autores.

13.2.6 Prevenção

A prevenção da hepatite A é feita, essencialmente, por medidas básicas de higiene e, principalmente, ao evitar ingestão de água não tratada e alimentos potencialmente contaminados.

Em pessoas que praticam relação sexual anal há risco de transmissão por contato, e, mesmo com preservativo, o vírus poderá ser transmitido – em 2018, foi observado surto dessa doença em São Paulo nessa população –, se houver contato manual com a secreção anal.

Os indivíduos devem separar seus utensílios em domicílio e aumentar os cuidados de higiene em sanitários, em virtude da eliminação fecal do vírus. Pacientes internados devem ser mantidos em isolamento de contato para evitar a disseminação inter-humana do vírus entre os demais internos.

A hepatite A é uma doença imunoprevenível. A vacina disponível de vírus inativado deve ser administrada a crianças com idade superior a 12 meses, em 2 doses, com intervalo de 6 meses. É indicada, ainda, para adultos em situação de risco, como profissionais de saúde, profissionais que lidam com lixo e água contaminados e viajantes a áreas endêmicas. Em São Paulo, há recomendação oficial para vacinação de homens que fazem sexo com homens devido ao aumento importante da doença nessa população.

São indicações de vacina de hepatite A nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais:

1. Portadores de hepatopatias crônicas (qualquer etiologia);
2. Coagulopatias e hemoglobinopatias;
3. Crianças menores de 13 anos com HIV/AIDS;
4. Doenças de depósito e fibrose cística;
5. Trissomias;
6. Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
7. Candidatos a transplante e transplantados de órgão sólido ou medula óssea; e doadores cadastrados em programas de transplante.

13.3 HEPATITE B

O vírus da hepatite B (HBV) pertence à família hepadnavírus e possui morfologia esférica, envolta por um envelope lipoproteico, que, por sua vez, envolve um nucleocapsídeo icosaédrico, dentro do qual está o material genético composto por DNA.

O HBV é o único vírus DNA entre as hepatites. Os demais (hepatite A, C, D, E) são RNA.

Na corrente sanguínea do indivíduo infectado é encontrado tanto na forma de partículas virais íntegras infectantes quanto na de partículas não infectantes esféricas ou tubulares compostas por proteínas de superfície de seu envelope, desprovidas de material genético. A presença destas últimas tem importância diagnóstica.

13.3.1 Patogênese

A aquisição do HBV ocorre por via parenteral, contato com sangue e outros fluidos de indivíduos infectados, de maneira horizontal ou vertical. Uma vez na corrente sanguínea, as partículas infectantes ganham os hepatócitos, onde integram seu DNA ao genoma celular e iniciam sua replicação intracelular, que libera novas partículas infectantes no microambiente hepático e na corrente sanguínea, além de partículas não infectantes antigênicas, de papel crucial no desenvolvimento da resposta imune do hospedeiro.

No fígado infectado, o antígeno do capsídeo viral (*core*) – HBcAg – está presente nos hepatócitos e pode, inclusive, ser visualizado por técnicas de imuno-histoquímica. Esse antígeno não é liberado na corrente sanguínea, no entanto estimula a produção de anticorpos específicos – anti-HBc IgM e IgG – que podem ser detectados no soro do indivíduo.

O antígeno detectável em sangue periférico, que reflete a presença do HBV, é o antígeno de superfície presente no envelope – HBsAg. Sua detecção indica presença do vírus. Está sempre presente na fase aguda e permanece positivo nos indivíduos que não debelam a infecção e se tornam crônicos. Há um segundo antígeno que pode estar presente no sangue periférico: o HBeAg, uma proteína não estrutural que reflete replicação viral. Está presente na fase aguda até o encerramento da replicação e, na fase crônica, quando há infecção ativa replicante.

As imunoglobulinas de classe IgM direcionadas contra antígenos do *core* viral (anti-HBc IgM) são as de produção mais precoce, portanto são marcadores de infecção aguda, podendo eventualmente surgir em reagudizações durante a fase crônica. A seguir, inicia-se a

produção de anti-HBc IgG, que permanece positivo durante toda a vida do indivíduo, como um marcador de contato pregresso com o vírus.

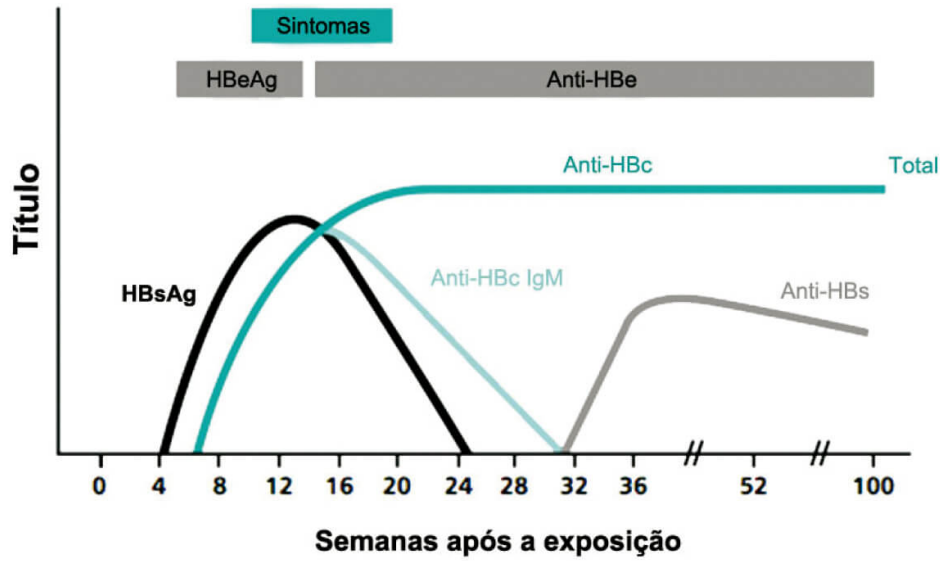
A interrupção da replicação viral ao final da fase aguda ou durante a fase crônica é marcada pela produção do anticorpo anti-HBe.

Com o encerramento da replicação, caso o indivíduo consiga obter uma resposta imune eficaz contra o HBV, ocorre o clareamento viral, com o desaparecimento do antígeno de superfície HBsAg e surgimento de anticorpos anti-HBs, considerados, em última análise, marcadores de cura da infecção. Sua persistência confere imunidade protetora a novas infecções por HBV. É, também, o anticorpo produzido mediante a vacinação anti-HBV e, portanto, responsável pela imunização ativa artificial do indivíduo.

Quadro 13.2 - Hepatite B aguda: significado dos marcadores sorológicos

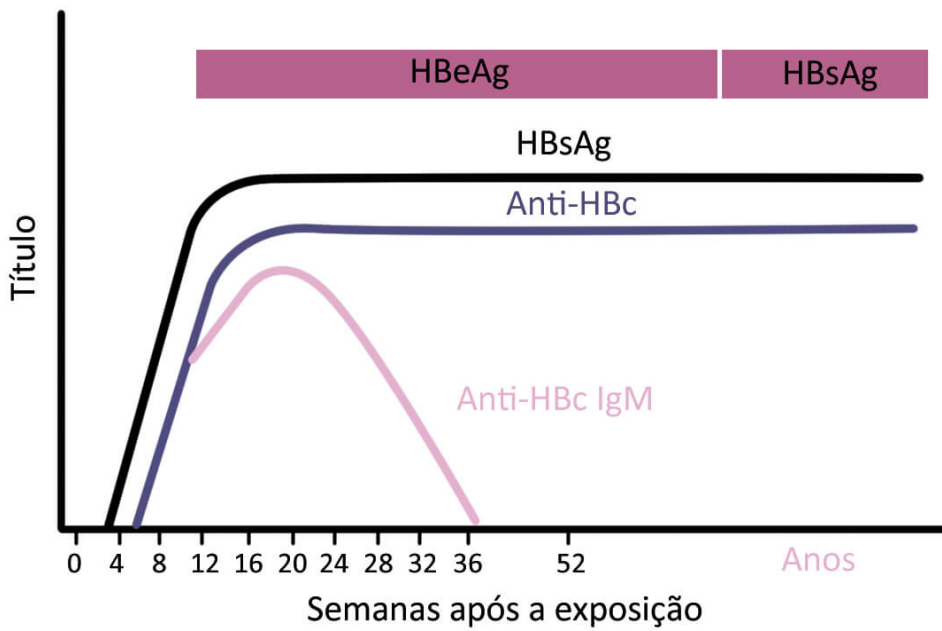
| Marcadores | Significados |
|--------------|--|
| HBsAg | É o primeiro marcador a aparecer no curso da infecção pelo HBV. Pode, eventualmente, aparecer antes do quadro de icterícia na doença. Na hepatite aguda, cai para níveis indetectáveis em até 24 semanas |
| Anti-HBc IgM | É um marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção |
| Anti-HBc IgG | É um marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas. Representa contato prévio com o vírus |
| HBeAg | É um marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade |
| Anti-HBe | Surge após o desaparecimento do HBeAg e indica o fim da fase replicativa |
| Anti-HBs | É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas |

Figura 13.4 - Curso sorológico da hepatite B aguda



Fonte: adaptado de *Hepatites virais: o Brasil está atento*, Ministério da Saúde, 2005.

Figura 13.5 - Curso sorológico típico da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

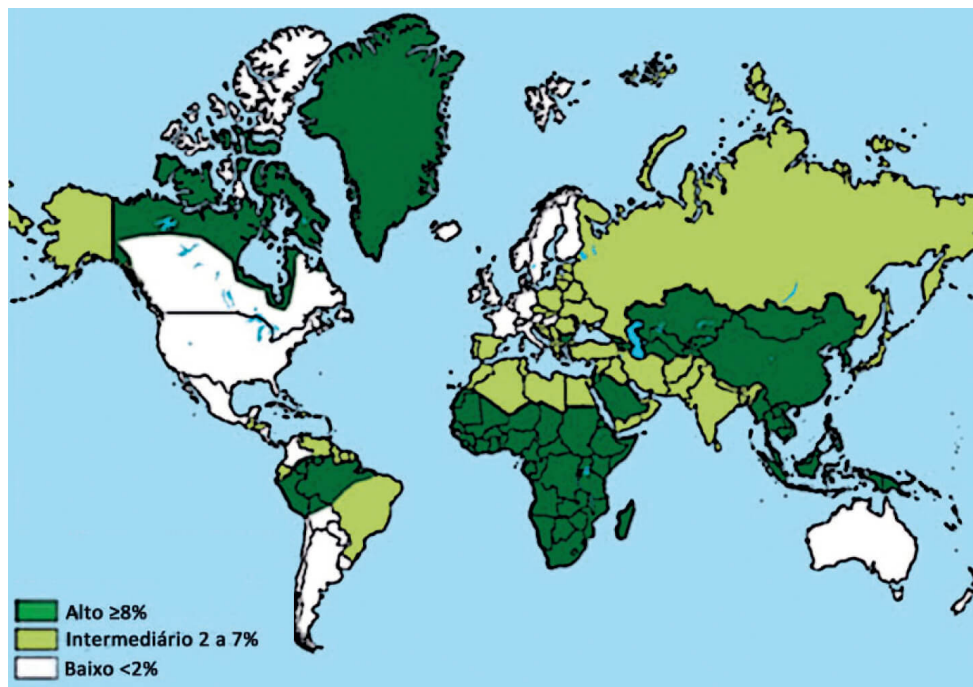


Fonte: adaptado de *Hepatites virais: o Brasil está atento*, Ministério da Saúde, 2005.

13.3.2 Epidemiologia

Estima-se que mais de 2 bilhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HBV e que cerca de 360 milhões sofram de infecção crônica por esse agente. A endemicidade da infecção é considerada alta nas partes do mundo onde, pelo menos, 8% da população é HBsAg positivo. Nessas áreas, 70 a 90% da população geralmente apresenta evidências sorológicas de infecção prévia pelo HBV.

Figura 13.6 - Hepatite B e sua incidência no mundo



Fonte: adaptado de Mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Africa: is elimination feasible?, 2015.

A prevalência e a distribuição da hepatite B estão largamente fixadas em fatores específicos ligados a algumas raças/populações. Dessa forma, encontra-se uma prevalência maior em asiáticos e seus descendentes, como Groenlândia e extremo norte da América, e em algumas populações indígenas e seus descendentes, faixa da América do Sul e África.

A transmissão do HBV ocorre por via parenteral e, sobretudo, pela via sexual, sendo considerada uma doença sexualmente transmissível. A transmissão vertical (materno-infantil) também é

causa frequente de disseminação do vírus. O período de transmissibilidade inicia-se de 2 a 3 semanas antes dos primeiros sintomas e dura enquanto está presente o HBsAg, ou seja, é permanente nos portadores crônicos. O período de incubação da hepatite B é de 30 dias, mas pode chegar a até 180 dias.

A suscetibilidade à infecção pelo HBV é universal, exceto para os previamente imunizados (infecção pregressa ou vacinação). São considerados em maior risco de aquisição de HBV os indivíduos sexualmente ativos adeptos de práticas desprotegidas, profissionais de saúde, recém-nascidos de mães HBsAg positivo e contatos sexuais e domiciliares não imunizados com portadores crônicos de HBV.

De maneira semelhante às demais hepatites, as infecções causadas pelo HBV são habitualmente anictéricas. Apenas 30% dos indivíduos apresentam a forma icterica da doença, reconhecida clinicamente. Cerca de 5 a 10% dos indivíduos adultos infectados cronificam. Caso a infecção se dê por transmissão vertical, o risco de cronificação dos recém-nascidos de gestantes com evidências de replicação viral (HBeAg reagente e/ou HBV-DNA $> 10^4$) é de cerca de 70 a 90%, e entre 10 e 40% nos casos sem evidências de replicação do vírus. Cerca de 70 a 90% das infecções ocorridas em menores de 5 anos cronificam, e 20 a 25% dos casos crônicos com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose e hepatocarcinoma).

A mortalidade varia de acordo com a endemicidade da região, visto que se relaciona com as complicações da hepatite crônica e a incidência de hepatocarcinoma.

13.3.3 Formas clínicas

A hepatite B apresenta-se sob a forma aguda ou crônica. Na fase aguda, os sintomas são febre, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia e mal-estar, e a fase crônica geralmente se apresenta assintomática, pois as manifestações clínicas surgem na fase

avançada da doença e decorrem da cirrose hepática ou de um hepatocarcinoma.

Quadro 13.3 - Características das formas da hepatite B

| Forma da hepatite | Característica |
|-------------------|--|
| Aguda | 20 a 30 dias após o início, a doença termina |
| | Se a resolução não ocorrer em 6 meses após início dos sintomas, torna-se doença crônica |
| | 90 a 95% dos casos resolvem a doença nesta fase |
| | Poucos sintomas |
| Crônica | Apenas 5 a 10% dos infectados cronificam |
| | Persistência do HBsAg mais de 6 meses em conjunto com replicação |
| | Deve haver evidência de replicação viral: HBeAg positivo ou HBV-DNA positivo |
| | Assintomática, a não ser na doença avançada, com cirrose em 20 a 25% das pessoas com HBV crônico |
| | Maior probabilidade de ser crônico se o vírus for transmitido por parto (transmissão vertical). Risco de cronicidade em 90% nessa situação |

O portador crônico recém-nascido que cresce e se desenvolve em conjunto com o HBV tem risco maior de hepatocarcinoma, independentemente de apresentar cirrose anterior. Nesse caso, divide-se a doença do portador crônico em fases.

Um portador crônico inativo pode voltar a apresentar hepatite crônica. Para isso, o vírus desenvolve uma mutação que o capacita a replicar-se, mesmo na presença de anti-HBe – denominada mutação pré-core, por localizar-se na região que antecede a região

codificadora do antígeno do core no genoma viral. O anti-HBe persiste positivo, porém o HBV-DNA volta a ser detectável. A seguir, elevam-se novamente as transaminases.

Em 2017, a European Association for the Study of the Liver (EASL) propôs uma classificação diferente para a hepatite B crônica, que se baseia principalmente no binômio infecção *versus* hepatite. Ela frisa que as fases podem não acontecer na sequência descrita antes conforme o Quadro 13.4.

Quadro 13.4 - Fases da hepatite B crônica

| | |
|---|--|
| Fase 1: infecção pelo HBV crônico com HBeAg positivo | Indica a fase anteriormente chamada de imunolatente. Observam-se transaminases normais, alta carga viral de hepatite B e intensa integração do HBV com o DNA dos hepatócitos. Não há necroinflamação nessa fase, e é mais comum em crianças que pegaram HBV das mães no parto. Tem alta transmissibilidade, com pouca resolução de HBeAg |
| Fase 2: infecção pelo HBV crônico com HBeAg positivo, mas com ALT alterada | O corpo começa a combater o vírus porque passa a reconhecê-lo como invasor. Há HBeAg positivo, inflamação de hepatócitos por necroinflamação, e, por isso, ALT aumenta, e carga viral ainda alta, mas menor do que na fase 1. Podem ocorrer, como desfecho, soroconversão com perda do HBeAg e supressão da carga viral do HBV-DNA ou perda do HBeAg, mas falha na supressão da carga viral do HBV-DNA |

| | |
|--|---|
| <p>Fase 3: infecção pelo HBV crônico com HBeAg negativo e carga viral controlada</p> | <p>Essa fase era chamada de “portador inativo”. O paciente não conseguiu fazer viragem de HBsAg para anti-HBs, mas conseguiu suprimir o vírus, perdendo o HBeAg e controlando o vírus. Eles têm carga viral de HBV zerada ou com valor baixo, geralmente abaixo de 2.000 UI/mL. Entre 1 e 3% desses pacientes por ano sofrerão perda do HBsAg e produzirão anti-HBs</p> |
| <p>Fase 4: infecção pelo HBV crônico com HBeAg negativo e carga viral moderada a alta</p> | <p>Esse é um perfil incomum de paciente. Se ele perde o HBeAg, que é o marcador de replicação, não deveria ter vírus circulante. Entretanto, alguns tipos de mutações, como a <i>pré-core</i>, fazem com que eles não produzam HBeAg, mas têm ALT alterada e carga viral alta, geralmente acima de 2.000 UI/mL. A suspeita é feita exatamente pela persistência de alteração de ALT mesmo com HBeAg negativo, obrigando a dosagem da carga viral de HBV no sangue</p> |
| <p>Fase 5: HBsAg negativo</p> | <p>Nessa fase, são esperados o controle da replicação viral e a viragem e positividade de anti-HBs, com persistência de anti-HBc positivo por toda a vida (é o que vai indicar que já houve contato com o vírus e se resolveu). Apesar da tendência em afirmar que esse paciente se curou (principalmente se ele fizer o anti-HBs), o termo correto é “hepatite viral B oculta”, pois ele mantém o vírus oculto nos hepatócitos apesar de ganhar o controle da infecção</p> |

Fonte: Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, 2017.

A retomada da replicação pode resultar em agudização da hepatite crônica, com icterícia e outros sinais semelhantes aos presentes na fase aguda, e até mesmo ascite e encefalopatia, dependendo do grau de lesão hepática preexistente. Esse período de agudização é chamado de *flare*.

A hepatite fulminante ocorre em cerca de 1% das infecções agudas, o que representa até 12% das etiologias de insuficiência hepática aguda. Em geral, se dá em até 8 semanas após o início dos sintomas. Os critérios diagnósticos são os mesmos relatados para a hepatite A.

13.3.4 Diagnóstico

As alterações laboratoriais inespecíficas presentes na hepatite B aguda são indistinguíveis das descritas para a hepatite A. Na fase crônica, ocorrem oscilação de transaminases e alteração progressiva de coagulograma e albumina à medida que evolui a disfunção hepática após o estabelecimento da cirrose. Pacientes cirróticos com esplenomegalia podem apresentar plaquetopenia e até pancitopenia por hiperesplenismo.

O diagnóstico específico de hepatite B baseia-se na detecção sérica dos antígenos e anticorpos relacionados ao HBV.

O Quadro 13.5 traz as possíveis combinações de marcadores e seu significado diagnóstico. Observe que o paciente que evolui para cura normalmente apresenta anti-HBs positivo com anti-HBc positivo (IgG). Em alguns casos, pode acontecer a perda de anti-HBs com o passar dos anos, mantendo apenas o anti-HBc positivo. Nessas situações, solicita-se carga viral de hepatite B para descartar alguma atividade residual; se negativa, vale tentar aplicar a vacina contra hepatite B para potencializar o anti-HBs novamente.

Quadro 13.5 - Marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B

| Perfis | HBsAg | Anti-HBc IgM | Anti-HBc IgG | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBs |
|--------------------|-------|--------------|--------------|-------|----------|----------|
| Hepatite B aguda | + | + | +/- | + | - | - |
| Cura | - | - | + | - | +/- | + |
| Hepatite B crônica | + | - | + | + | - | - |
| Portador inativo | + | - | + | - | + | - |
| Vacinação | - | - | - | - | - | + |

13.3.5 Tratamento

Assim como na hepatite A, na hepatite B aguda é recomendado apenas suporte clínico e sintomático. A introdução de antivirais nessa fase é indicada apenas na hepatite fulminante, situação em que o paciente deve ser transferido para um serviço de referência em transplante hepático e pode ser considerada a terapia antiviral com lamivudina ou tenofovir. A indicação de transplante prioritário obedece aos mesmos critérios descritos para a hepatite A (King's College ou Clichy).

Na hepatite B crônica, o principal objetivo do tratamento é reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, óbito. Sua indicação depende da intensidade da replicação viral – refletida pela detecção quantitativa do HBV-DNA – e da atividade necroinflamatória evidenciada pela elevação de transaminases e/ou biópsia hepática.

O resultado ideal desejado após a terapia é a perda sustentada do HBsAg, com ou sem soroconversão para anti-HBs. Isso está associado à completa remissão da atividade da hepatite crônica. Tal resultado dificilmente é obtido e outros desfechos devem ser perseguidos em pacientes com HBeAg reagente e não reagente. Nos pacientes com HBeAg reagente, a soroconversão para anti-HBe é um desfecho satisfatório por estar associado a melhor prognóstico. Nos HBeAg reagente que não obtêm soroconversão e naqueles com HBeAg não reagente, a manutenção da supressão do HBV-DNA é a desejável.

A dosagem de transaminases (ALT e AST) deve ser realizada para orientação do seguimento e decisão terapêutica: quando a ALT e/ou a AST estiverem normais, estará indicada a sua monitorização a cada 3 meses. Por outro lado, quando alteradas, indicam a necessidade de iniciar o tratamento. Em pacientes que apresentam o HBeAg reagente, a carga viral (HBV-DNA) não é critério de definição para início de tratamento, pois há alta probabilidade de o resultado do exame ser superior a 10⁵ cópias/mL ou > 2.000 UI/mL, sendo desnecessário, portanto, realizá-lo nesse momento. Em pacientes com HBeAg reagente não cirróticos, a biópsia é facultativa, devendo, entretanto, ser recomendada a pacientes com mais de 40 anos, principalmente do sexo masculino, independentemente das aminotransferases.

Com a mudança no Protocolo de Controle e Tratamento de Hepatite B do Ministério da Saúde em dezembro de 2016, as indicações de tratamento ficaram mais diretas. O Quadro 13.6 resume as principais.

Quadro 13.6 - Resumo das indicações de tratamento da hepatite B

Indicações de tratamento de hepatite B em pacientes sem hepatite delta

| | |
|---|--|
| Tratamento na hepatite B crônica (mais de 6 meses de HBsAg) – basta 1 critério | Paciente com HBeAg reagente e ALT maior que 2 vezes o Limite Superior da Normalidade (LSN) |
| | Adulto com mais de 30 anos com HBeAg reagente |
| | Paciente com HBeAg não reagente, HBV-DNA > 2.000 UI/mL e ALT maior que 2 vezes o LSN |
| Outros critérios de inclusão para tratamento, independentemente dos resultados de HBeAg, HBV-DNA e ALT para hepatite B | História familiar de carcinoma hepatocelular |
| | Manifestações extra-hepáticas: acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite nodosa |
| | Coinfecção HIV/HBV ou HCV/HBV |
| | Hepatite aguda grave (coagulopatias ou icterícia por mais de 14 dias) |
| | Reativação de hepatite B crônica |
| | Cirrose/insuficiência hepática |
| | Biópsia hepática METAVIR \geq A2F2 ou elastografia hepática > 7,0 kPa |
| Prevenção de reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora (IMSS) ou quimioterapia (QT) | |

As drogas disponíveis em nosso meio para o tratamento da hepatite B crônica são de 2 tipos:

- 1. Moduladores imunológicos:** alfainterferona peguilada;
- 2. Antivirais análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo:** entecavir e tenofovir.

Para uso de alfainterferona peguilada, é preciso tomar cuidado com os efeitos colaterais. O medicamento tem como principal vantagem poder ser usado por apenas um período – 48 semanas –, com possibilidade de viragem de HBsAg para anti-HBs com esse tratamento e negativação da carga viral da hepatite B. Além disso, está indicado a pacientes com quadro de HBeAg positivos não cirróticos. Aos pacientes que apresentarem carga viral > 20.000 UI na vigésima quarta semana ou que não apresentarem soroconversão de HBsAg ao final do tratamento (quadragésima oitava semana), o medicamento deverá ser substituído por tenofovir ou entecavir. A alfainterferona peguilada também possui algumas contraindicações, que são:

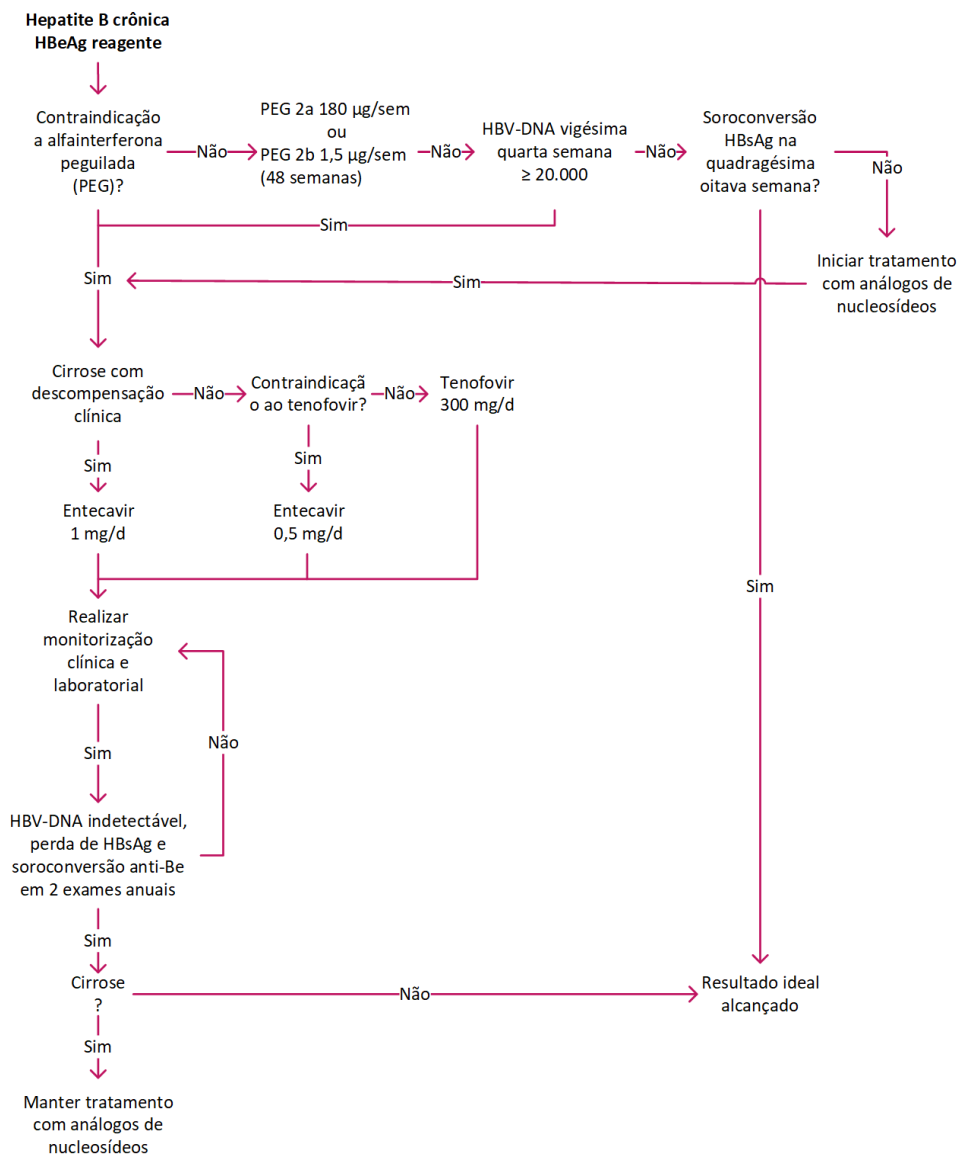
1. Consumo atual de álcool e/ou drogas;
2. Cardiopatia grave;
3. Disfunção tireoidiana não controlada;
4. Distúrbios psiquiátricos não tratados;
5. Neoplasia recente;
6. Insuficiência hepática;
7. Antecedente de transplante, exceto hepático;
8. Distúrbios hematológicos, como anemia, leucopenia e plaquetopenia;
9. Doença autoimune;
10. Intolerância ao medicamento.

Entre os inibidores análogos nucleosídeos, o tratamento é feito, preferencialmente, com tenofovir, na dose de 300 mg/d. Em pacientes com cirrose hepática e com insuficiência renal, deve ser usado o entecavir na dose de 0,5 mg/d quando não cirróticos e 1 mg/d em cirróticos, por tempo indeterminado, mas provavelmente por toda a vida. São contraindicações ao tratamento com tenofovir:

1. Doença renal crônica;
2. Osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo;
3. Terapia antirretroviral com didanosina;
4. Cirrose hepática (contraindicação relativa);
5. Intolerância ao medicamento.

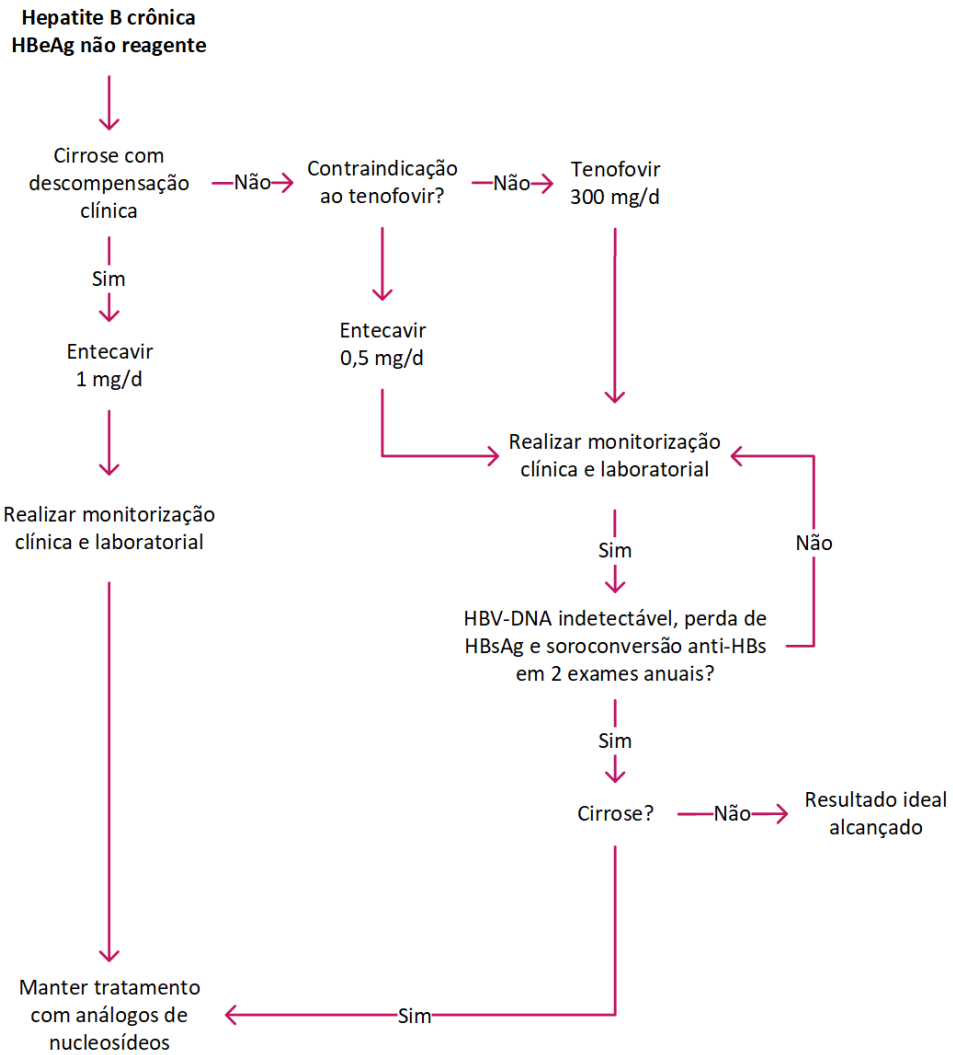
Os tratamentos estão resumidos nas Figuras 13.7 e 13.8.

Figura 13.7 - Tratamento de pacientes com HBeAg reagente



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 13.8 - Tratamento da hepatite B crônica com HBeAg negativo



Fonte: elaborado pelos autores.

Quadro 13.7 - Uso de interferona *versus* inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

| Interferona | Inibidores análogos nucleosídeos (lamivudina, tenofovir e entecavir) |
|--|--|
| Tempo de tratamento predefinido (6 meses em média) | Uso por toda a vida, na maioria das vezes |
| Não cirróticos | Possível uso em cirróticos |
| Pacientes abaixo de 40 anos com melhor resposta | Qualquer idade |

Dá-se preferência atualmente ao esquema de uso com tenofovir, pela melhor barreira genética, naqueles pacientes que tiverem indicação dessa classe de medicamentos para tratamento. O tenofovir, que também é utilizado no tratamento de pacientes HIV positivo, é muito relacionado ao risco de alterações da função renal e perda de cálcio ósseo. Como o uso é contínuo, a monitorização da função renal é essencial. Se o tenofovir não puder ser utilizado, o entecavir é, atualmente, a primeira alternativa.

A lamivudina, apesar de ser a droga que reduz de forma mais rápida a carga viral do HBV, não está mais indicada no tratamento da hepatite B, sendo substituída pelo tenofovir.

Quadro 13.8 - Classificação de Child-Pugh

| Indicadores | Pontos | | |
|-----------------------|----------|------------|---------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Albumina | > 3,5 g% | 3 a 3,5 g% | < 3 g% |
| Bilirrubina | < 2 mg% | 2 a 3 mg% | > 3 mg% |
| Ascite | Ausente | Discreta | Tensa |
| Grau de encefalopatia | Ausente | Leve | Grave |
| Tempo de protrombina | > 75% | 50 a 74% | < 50% |

| Classe | Pontos |
|--------|---------|
| A | 5 a 6 |
| B | 7 a 9 |
| C | 10 a 15 |

Quadro 13.9 - Critérios de indicação de terapia em indivíduos nunca tratados, cirróticos, com HBeAg reagente ou não reagente e não cirróticos

| | |
|---------------------|--|
| Critério I | Pacientes com HBeAg reagente têm indicação de tratamento, independentemente das transaminases, HBV-DNA ou classificação de Child-Pugh |
| Critério II | Pacientes com cirrose Child-Pugh B e C têm indicação de tratamento, independentemente da condição do HBeAg, da carga viral e das transaminases |
| Critério III | Pacientes com HBeAg não reagente com cirrose Child-Pugh A têm indicação de tratamento quando as transaminases estiverem alteradas e/ou HBV-DNA $\geq 10^3$ cópias/mL (200 UI/mL) |

Os pacientes com cirrose devem, ainda, receber tratamento específico para a cirrose. É importante lembrar, desde já, que devem, também, ser avaliados para possível inclusão em lista de transplante hepático. No Brasil, a inclusão em lista obedece critérios mínimos, estabelecidos e publicados na Portaria 541 do Ministério da Saúde, de 14 de março de 2002:

1. Cirrose hepática Child-Pugh A desde que tenha apresentado 1 das seguintes complicações:
 - a) Hemorragia digestiva alta, secundária à hipertensão portal, em 2 ou mais episódios que tenham requerido transfusão de sangue;
 - b) Síndrome hepatopulmonar com manifestações clínicas;
 - c) Encefalopatia portossistêmica.
2. Cirrose hepática Child-Pugh B ou C, independentemente de complicações;
3. Carcinoma hepatocelular restrito ao fígado, com nódulo único de até 5 cm, ou com até 3 nódulos de 3 cm cada um. O estadiamento por mapeamento ósseo e tomografia de tórax é obrigatório;
4. Forte suspeita de doença maligna, sem massa tumoral identificada, com alfafetoproteína acima de 250 ng/mL, ou acima de 100 ng/mL, com aumento progressivo em 3 dosagens séricas consecutivas.

A distribuição de fígado de doadores falecidos passou a seguir um critério de gravidade a partir de 30 de junho de 2006, segundo a Portaria 1.160 do Ministério da Saúde, publicada em 29 de maio do mesmo ano. O critério adotado é o MELD (Model for End-stage Liver Disease), que possibilita a avaliação prognóstica em 3 meses e utiliza, em seu cálculo, parâmetros laboratoriais (bilirrubina, creatinina e INR). Para a inclusão em lista, o MELD mínimo é 6.

13.3.6 Prevenção

A hepatite B é, também, imunoprevenível. A vacina faz parte do Calendário Básico de Vacinação Brasileiro, com a primeira dose feita ainda na maternidade, com mais 2 doses com 2 e 6 meses de idade. Desde 2016, o Ministério da Saúde indica vacinação contra hepatite B para todos os pacientes que não apresentem anti-HBs positivo e nunca tenham tido contato com o HBV. Aqueles que tomarem as 3 doses de vacina contra a hepatite B e não apresentarem soroconversão vacinal, indicada por anti-HBs acima de 10 mUI/mL, especialmente profissionais de saúde e imunodeprimidos, deverão ser submetidos à revacinação. Caso ainda não apresentem soroconversão vacinal e tenham contato com o HBV, por exemplo, por meio de acidente perfurocortante com paciente HBV replicante, deverão fazer imunoglobulina para evitar riscos de transmissão. A soroconversão ocorre em cerca de 95% das pessoas que realizam as doses da vacina.

A transmissão da hepatite B de mãe para filho ocorre em aproximadamente 90% dos casos em que a gestante é HBsAg e HBeAg reagente, e em 10% dos casos em que é apenas HBsAg reagente. Embora exista infecção intraútero, o momento principal da contaminação da criança é o parto, vaginal ou cirúrgico. Assim, a imunização do recém-nascido de mãe positiva para HBsAg precocemente após o parto tem impacto na transmissão vertical e confere proteção em praticamente 100% dos casos quando administrada nas primeiras 12 a 24 horas de vida; é possível que a adição de imunoglobulina confira uma pequena proteção adicional.

Mesmo nos pacientes em que há cura do HBV com aquisição de anti-HBs e perda de HBsAg, pode haver reativação da doença em casos de imunossupressão por doenças ou medicamentos. Deve ser discutida a profilaxia medicamentosa, nesses casos pelo, menos 3 semanas antes de iniciar o imunossupressor para evitar reativação do HBV com *flares* e risco de hepatite aguda novamente.

13.4 HEPATITE C

A hepatite C é um vírus RNA da família *Flaviviridae*, envelopado, com tropismo por hepatócitos. O HCV apresenta intensa variabilidade genética, o que resultou em sua atual classificação em 6 genótipos distintos. Além disso, a população viral de um mesmo indivíduo infectado por um único genótipo é formada por grupos genotipicamente distintos, que constituem as quasiespécies. Tal característica é essencial para a cronificação da infecção, pois permite ao vírus evadir dos mecanismos imunológicos do hospedeiro.

13.4.1 Patogênese e epidemiologia

A infecção pelo HCV é de aquisição parenteral, e, por via hematogênica, o vírus alcança o fígado, onde inicia a replicação no hepatócito, desencadeando lesão celular/tecidual e inflamação hepática.

Como o vírus foi identificado apenas no início da década de 1990, muitos pacientes que receberam transfusão de sangue antes desse período podem ter recebido o vírus sem saber e devem ser testados.

Apesar de o efeito citopático direto do vírus e de sua interação com o sistema imunológico do hospedeiro, ambos determinantes de lesão hepatocelular, a magnitude de necrose de hepatócitos durante a

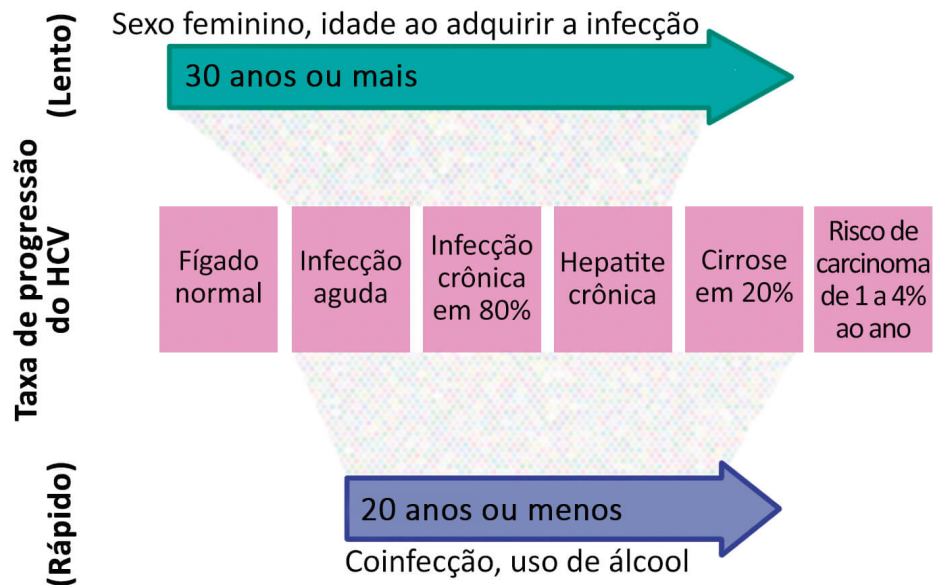
infecção primária raramente determina um quadro clínico de hepatite aguda, como descrito para as hepatites A e B. Praticamente inexistente hepatite fulminante. Em geral, o diagnóstico é estabelecido na fase crônica.

Vários mecanismos têm sido associados à persistência da infecção crônica pelo HCV, relacionados à capacidade do vírus em inibir uma resposta imune eficaz do hospedeiro que seja capaz de induzir o clareamento viral ainda no decorrer da infecção aguda.

A imunidade humoral contra o HCV é detectável no soro entre 7 e 31 semanas após a infecção. No entanto, os anticorpos produzidos são direcionados, principalmente, ao envelope do vírus, que apresenta alta variabilidade genética e antigênica. Isso implica incapacidade da imunidade humoral específica de desenvolver anticorpos neutralizantes contra todas as espécies da população viral do indivíduo infectado. Com relação à imunidade celular, o HCV caracteriza-se por baixa antigenicidade. Essas características, em conjunto, possibilitam que o vírus “escape” ao sistema imune, favorecendo a cronificação da infecção.

A lesão tecidual contínua gerada pela atividade inflamatória persistente na infecção crônica desencadeia mecanismos de reparação com base na fibrose. A expansão da fibrose hepática, sobretudo nos espaços-porta, determina a morbidade da doença em virtude da disfunção hepática progressiva e do estabelecimento de hipertensão portal.

Figura 13.9 - Evolução da hepatite C



A evolução da hepatite C é acelerada conforme outras características associadas, como o uso de álcool, coinfecção com HIV ou vírus da hepatite B. Na ausência de tais fatores, leva cerca de 30 anos para chegar ao estágio de cirrose ou hepatocarcinoma.

A hepatite C apresenta alta prevalência e grande morbidade associada, que a torna problema de saúde pública mundial. A estimativa mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de prevalência global de 3%, o que representa mais de 170 milhões de pessoas infectadas. Em países desenvolvidos, a prevalência é semelhante à global e, em países em desenvolvimento, pode chegar a 10%.

Para o anti-HCV, o resultado global da prevalência, segundo o estudo de base populacional das infecções por vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil foi de 1,38%. O percentual de expostos ao HCV na faixa etária de 10 a 19 anos foi de 0,75% e de 1,56% para o grupo de 20 a 69 anos. Assim, constatou-se que a endemicidade da infecção pelo HCV é baixa, diferentemente dos parâmetros da OMS, que considera o país como de intermediária endemicidade. Outras informações relevantes apontadas pelo inquérito dizem respeito à maior positividade para o anti-HCV associada a situações de extrema pobreza e ao aumento da idade. Demonstrou-se, ainda, que o uso de

drogas injetáveis e inaladas e o uso de seringa de vidro em algum momento da vida estão associados à infecção pelo HCV.

A infecção pelo HCV tem grande tendência à cronificação em razão de fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro.

A maioria das infecções agudas é assintomática, e acima de 70% evoluem para cronicidade. Entre os fatores de risco associados à evolução crônica, destacam-se grande quantidade de partículas virais no inóculo da transmissão, genótipo viral 1, coinfeção com HBV, modo de transmissão transfusional ou vertical, extremos de idade e estado de saúde debilitado no momento da aquisição do vírus. Nas pessoas em que o clareamento viral acontece, é mais frequente que ocorra nos 3 primeiros meses da infecção aguda. Também é mais comum o clareamento em brancos, idosos e mulheres. Lembrando que, para definição de hepatite C crônica, a exemplo da hepatite B, deve haver permanência de vírus no sangue pelo período de 6 meses. A tendência à cronificação é um fato oposto ao que ocorre com o HBV isoladamente, em que se têm valores de até 95% de cura da infecção.

A transmissão do HCV é parenteral, sobretudo pelo contato com sangue contaminado. Como se trata de um vírus de descrição recente, descoberto no final da década de 1980, com métodos diagnósticos disponíveis apenas a partir do início dos anos 1990, houve grande disseminação por hemotransfusões, hemodiálise, uso de instrumental não esterilizado, compartilhamento de agulhas e seringas em serviços de saúde e campanhas de vacinação em massa. Atualmente, no Brasil, com o controle adequado nessas situações, a transmissão tem-se limitado a usuários de drogas intravenosas e exposição percutânea (consultórios odontológicos, podólogos, manicures etc. que não obedecem às normas de biossegurança). É importante ressaltar que, em cerca de 50% dos casos, não é possível identificar a via de infecção.

Os acidentes com material biológico em profissionais de saúde são fontes potenciais de transmissão, porém a incidência de transmissão por essa via tem pouca importância epidemiológica. A transmissão sexual é pouco frequente, com menos de 3% em parceiros estáveis. Ocorre, em especial, em pessoas com múltiplos parceiros e prática sexual de risco (sem uso de preservativo), e a coexistência de alguma doença sexualmente transmissível, inclusive o HIV, facilita essa transmissão.

A transmissão vertical é rara em comparação à hepatite B. Entretanto, já se demonstrou que gestantes com carga viral de HCV elevada ou coinfectadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos. A transmissão acontece em 2 a 4% das mães negativas para HIV e pode chegar a 17% nas coinfectadas.

Dos pacientes cronicamente infectados, cerca de 20% evoluem para cirrose hepática, em média após 20 a 30 anos de infecção. Esta velocidade de evolução para cirrose aumenta bastante em coinfectados com HIV ou hepatite B. Dos que evoluem para cirrose, 1 a 4% ao ano recebem diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

A hepatite C crônica é a principal causa de transplante hepático no mundo, exatamente por ser descoberta muitas vezes na fase cirrótica, já que tem poucos sintomas previamente.

Há relatos esporádicos de carcinoma hepatocelular em indivíduos infectados pelo HCV não cirróticos.

A hepatite C pode levar a manifestações extra-hepáticas, tendo inclusive indicação para tratamento, independentemente da quantidade de fibrose no fígado, entre elas:

1. Acometimento neurológico motor;

2. Porfiria cutânea;
3. Líquen plano;
4. Crioglobulinemia, podendo levar a glomerulonefrites, vasculites, acometimento ocular, pulmonar e do sistema nervoso central e periférico;
5. Poliarterite nodosa;
6. Insuficiência renal crônica;
7. Púrpura trombocitopênica idiopática.

Dessas manifestações, a crioglobulinemia é a mais comum. Trata-se de proteínas que se precipitam ao serem resfriadas e dissolvem-se quando aquecidas na temperatura habitual do corpo. Na hepatite C, desenvolvem-se por mecanismos autoimunes de resposta celular à infecção do HCV.

13.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite C geralmente é obtido na fase crônica, acidentalmente, em candidatos à doação de sangue ou indivíduos em que se detecta elevação de transaminases em exames de rotina ou de investigação de outras patologias. Em casos mais raros, o diagnóstico é estabelecido durante investigação etiológica de ascite de surgimento recente.

A sorologia na hepatite C não distingue IgM de IgG, portanto todos com sorologia positiva devem ser submetidos a pesquisa de RNA viral para confirmação da infecção crônica.

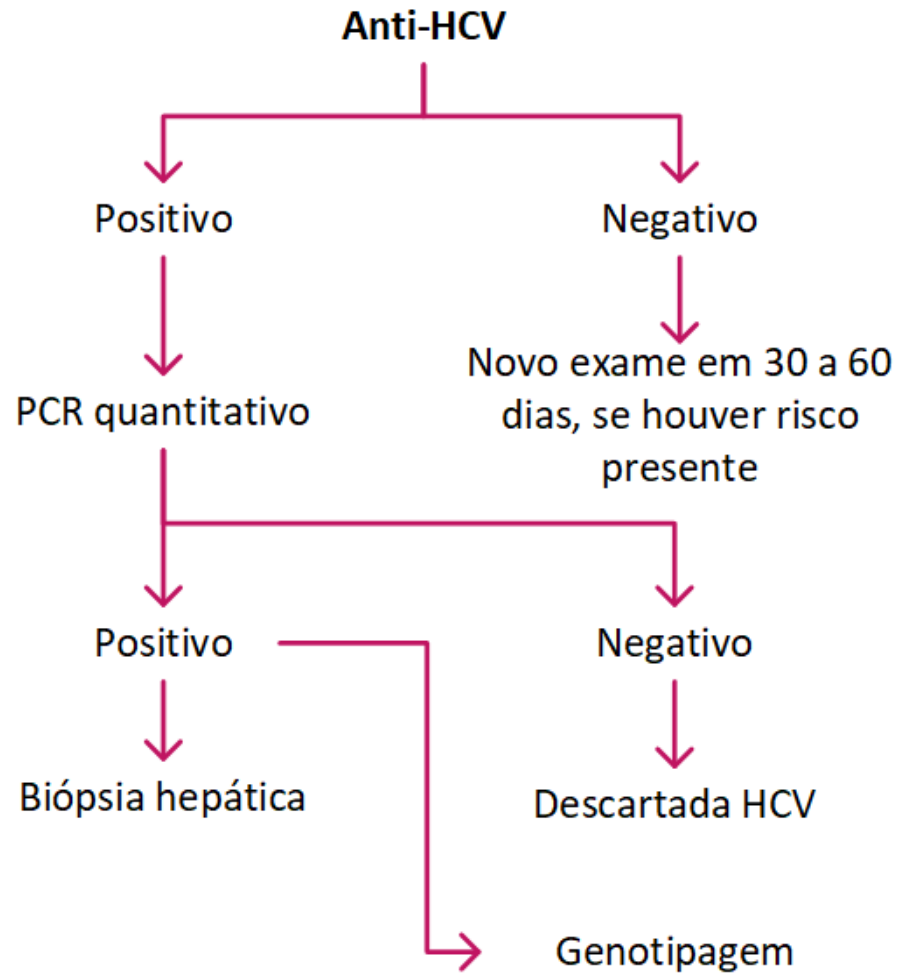
A sorologia identifica apenas os anticorpos totais contra o vírus e não distingue IgM de IgG. Assim, não é possível discernir entre infecção crônica e contato pregresso com cura, que representa uma minoria dos casos. Portanto, todos os indivíduos com sorologia positiva para HCV devem ser submetidos a pesquisa de RNA viral em sangue periférico por técnicas de biologia molecular (habitualmente, reação em cadeia polimerase – PCR), para confirmação da infecção

crônica. O PCR quantitativo é usado para quantificação de 20 cópias até 10 milhões, e é o exame usado atualmente para confirmar HCV em pacientes com anti-HCV positivo e para avaliar a resposta ao tratamento.

Confirmada a infecção, deve ser feita avaliação clínico-laboratorial do grau de hepatopatia crônica. Nos consensos mais recentes, a biópsia hepática tem sido recomendada a todos os portadores crônicos de HCV para determinação da magnitude da atividade necroinflamatória no tecido hepático, que tem importância prognóstica e para indicação de tratamento.

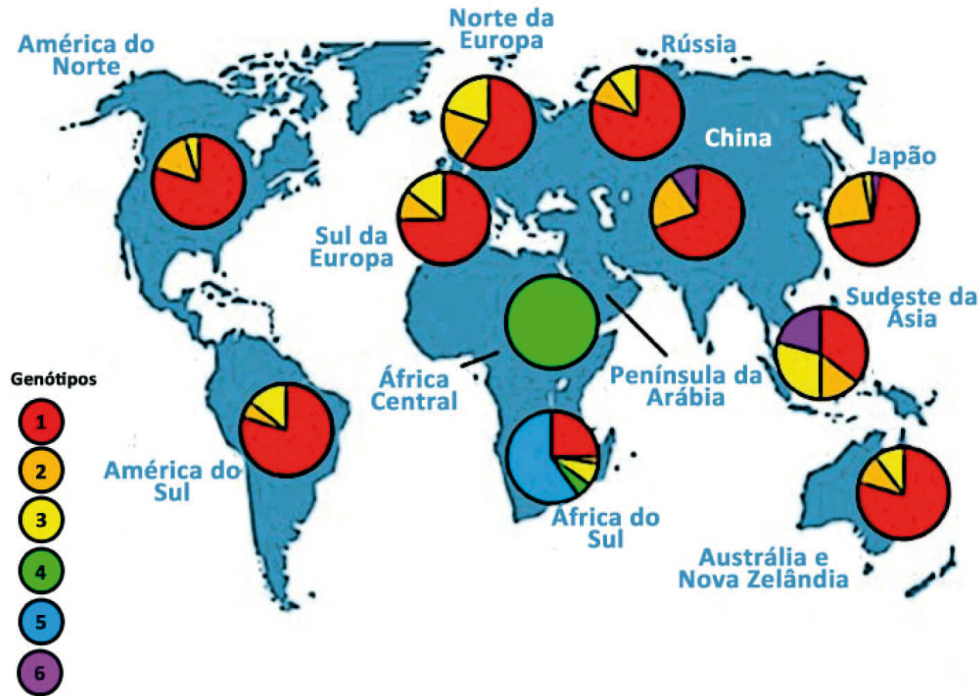
Outro exame solicitado é a genotipagem de hepatite C. Esse vírus apresenta 6 genótipos diferentes (numerados de 1 a 6), que possuem importância porque determinam a resposta de tratamento. No Brasil, o genótipo mais comum é o 1, cuja resposta ao tratamento é pior do que a do genótipo 2, por exemplo. Por isso, genótipo 1 trata-se por mais tempo do que genótipo 2. Os genótipos são subdivididos, ainda, em subtipos, indicados por letras (1a, 1b etc.). O genótipo mais prevalente mundialmente é o do tipo 1.

Figura 13.10 - Investigação laboratorial para hepatite C



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 13.11 - Distribuição de genótipos de hepatite C pelo mundo



Nota: apesar de haver prevalência do tipo 1, as populações apresentam diferentes genótipos em cada região. Como o tratamento difere dependendo do genótipo, o exame de genotipagem de vírus C faz parte da rotina na condução da doença.

A biópsia estadia a lesão hepática com base na intensidade da fibrose e do desarranjo arquitetural do fígado e, ainda, da atividade necroinflamatória portal/septal, periportal/perisseptal e parenquimatosa. São avaliados, também, marcadores etiológicos e presença de depósitos, como esteatose e depósito de ferro. A classificação histológica de hepatites crônicas mais utilizada e adotada pelo Ministério da Saúde para diretrizes oficiais de tratamento é a da Sociedade Brasileira de Patologia, que avalia os aspectos citados e lhes atribui escores de 0 a 4, sendo que o 4 representa o pior estágio evolutivo. Outras classificações utilizadas são METAVIR e ISHAK.

Caso não seja indicado tratamento, a biópsia deve ser repetida a cada 3 a 5 anos para seguimento da evolução da lesão hepática, ou sempre que houver alterações persistentes de transaminases. Mesmo que o paciente não tenha indicação de tratamento medicamentoso, deve passar em consulta a cada 3 meses para realização de transaminases.

Se houver aumento persistente de transaminases, a biópsia deverá ser adiantada (antes de 3 anos).

O Protocolo de tratamento de hepatite C do Ministério da Saúde de 2018 indica outros métodos para autorizar o início do tratamento que não seja a biópsia hepática. Isso ocorre porque o paciente pode ter contraindicações formais para realização da biópsia (coagulopatias, por exemplo) ou não ter o exame à disposição. Os demais mecanismos para avaliar a alteração no fígado são:

1. Elastografia hepática (FibroScan®): método não invasivo que mede, em vários pontos diferentes do fígado, ondas demonstradas em kPa. A média desses números foi submetida à validação em comparação com a biópsia hepática. Assim, desde setembro de 2017, o tratamento para hepatite C está indicado a pacientes que apresentam valores de elastografia maiores ou iguais a 7,2 kPa (que corresponde a METAVIR F2 da biópsia);

2. APRI e FIB4: são fórmulas que consideram os valores de plaquetas, ALT e AST. Não são fidedignos como a biópsia e o FibroScan® e apresentam valores mais reais da situação hepática em pacientes com grau de alteração maior (geralmente acima de F3 da classificação de biópsias). Esses exames são indicados, preferencialmente, nos casos de monoinfecção pela hepatite C, pois a coinfeção pode atrapalhar os resultados. São recomendados apenas nas situações em que não existem à disposição biópsia nem elastografia.

| | | |
|---------------|--|--------------|
| APRI = | Valor de AST (UI/L) / LSN de AST (UI/L) | x 100 |
| | Contagem de plaquetas (10⁹) | |
| FIB4 = | Idade (anos) x AST (UI/L) | x 100 |
| | Contagem de plaquetas (10⁹) x ALT (UI/L) | |

Quadro 13.10 - Classificação das avaliações hepáticas

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)

| Resultado | Interpretação |
|------------|---|
| < 0,5 | Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4 |
| 0,5 a 1,49 | Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática |
| ≥ 1,5 | Alta probabilidade de fibrose hepática (F3 ou F4) |
| < 1 | Baixa probabilidade de cirrose (F4) |
| 1 a 1,49 | Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática |
| ≥ 2 | Alta probabilidade de cirrose (F4) |

FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)

| Resultado | Interpretação |
|-------------|---|
| < 1,45 | Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4 |
| 1,45 a 3,24 | Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática |
| ≥ 3,25 | Alta probabilidade de F3 ou F4 |

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2018.

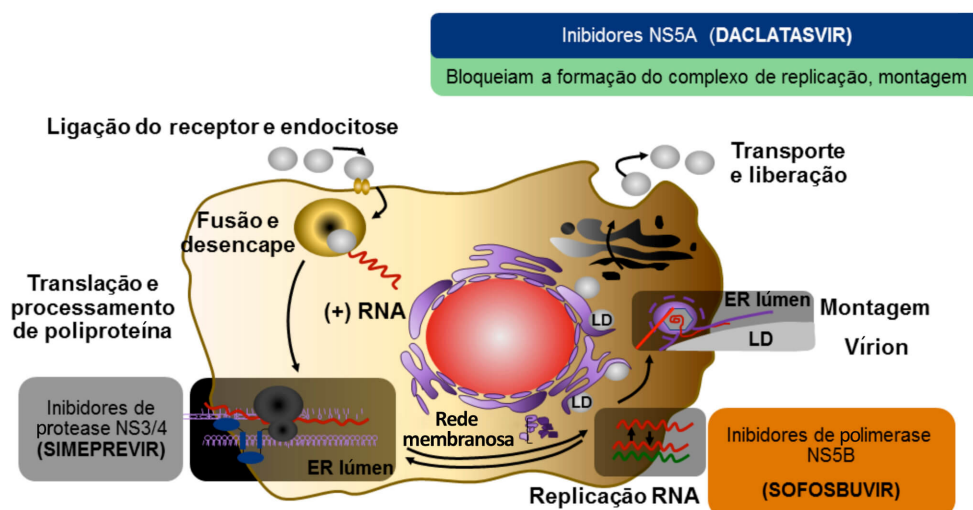
13.4.3 Tratamento

O tratamento de hepatite C está indicado para todos os pacientes com infecção pelo vírus C, comprovados, independentemente do grau de acometimento hepático. Esta foi a principal mudança no protocolo de tratamento do Ministério da Saúde em 2018.

As novas medicações agem em outros sítios de replicação do HCV. Elas revolucionaram o tratamento da hepatite C, e, desde 2019, há a segunda fase delas, com conjugação em dose fixa combinada. O

sofosbuvir é um análogo nucleotídeo inibidor da polimerase do HCV e é o principal medicamento no tratamento do HCV, combinado com outros. Os novos medicamentos agem diretamente no ciclo de reprodução do HCV, impedindo a sua replicação em locais diferentes. A posologia melhorou notavelmente em relação aos tratamentos antigos e os efeitos colaterais diminuíram de maneira importante.

Figura 13.12 - Mecanismo de ação dos novos medicamentos para o tratamento da hepatite C



O que ocorre com os novos medicamentos para hepatite C é muito semelhante ao que já ocorreu com o “coquetel” do HIV. São medicamentos que agem em locais diferentes, bloqueando a replicação viral. Basicamente, a terminação das medicações depende de onde elas agem no ciclo da hepatite C:

- 1. Inibidores de protease:** terminação “-previr” – simeprevir, veruprevir, grazoprevir;
- 2. Inibidores de NS5A:** terminação “-asvir” – daclatasvir, ombitasvir, elbasvir;
- 3. Inibidores de NS5B:** terminação “-buvir” – sofosbuvir, dasabuvir.

Os tratamentos para hepatite C são, na maioria das vezes, de 12 semanas e, em alguns casos, de 24 semanas. Atualmente, existe tratamento de 8 semanas para não cirróticos, genótipo 1, com sofosbuvir/ledipasvir. Os efeitos colaterais das novas drogas

restringem-se a diarreia leve, astenia infrequente, náuseas ocasionais e vômitos. A anemia, um dos principais efeitos colaterais dos tratamentos anteriores, não é tão comum nesse tipo de tratamento. Os tratamentos são indicados por genótipo.

Em pacientes que tenham maior risco de falha ao tratamento (cirróticos, genótipos 3 e 4, falha no tratamento com inibidores de protease iniciais), a ribavirina é uma opção na associação aos novos antivirais de ação direta. Nessa situação, muito cuidado deve ser tomado pelo risco de anemia hemolítica causada pela ribavirina, seu principal efeito colateral.

O Quadro 13.11 apresenta o resumo dos tratamentos atuais preconizados pelo Ministério da Saúde no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções de 2019.

Quadro 13.11 - Tratamentos disponíveis para hepatite C

Indicação do tempo de tratamento por medicamento e condição clínica

| Genótipo | Esquema | Pacientes não submetidos a tratamento prévio com antivirais de ação direta | | | Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min não submetidos a tratamento prévio com antivirais de ação direta | |
|----------|---|--|--|---|--|--|
| | | Pacientes iniciais sem cirrose | Pacientes iniciais com cirrose Child A | Pacientes iniciais com cirrose Child B ou C | Pacientes iniciais sem cirrose | Pacientes iniciais com cirrose Child A |
| 1a | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Elbasvir/grazoprevir | 16 semanas | 16 semanas | x | 16 semanas | 16 semanas |
| | Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas ² | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |

| | | | | | | |
|----|---|------------|------------|--------------------------|------------|------------|
| 1b | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s ³ | x | x |
| | Elbasvir/grazoprevir | 12 semanas | 12 semanas | x | 12 semanas | 12 semanas |
| | Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s ³ | x | x |
| 2 | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s ³ | x | x |
| 3 | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 24 semanas | 24 semana s | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semana s | x | x |

| | | | | | | |
|---|---|------------|------------|-------------------------|------------|------------|
| 4 | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Elbasvir/grazoprevir | 12 semanas | 12 semanas | x | 12 semanas | 12 semanas |
| 5 | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| 6 | Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina ¹ ou | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |
| | Glecaprevir/pibrentasvir ou | 8 semanas | 12 semanas | x | 8 semanas | 12 semanas |
| | Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas ³ | x | x |

1 Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e a avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11 mg/kg/d. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: não respondedores aos esquemas com interferona, genótipo 3, sexo masculino, idade > 40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar tolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

2 Para o ledipasvir/sofosbuvir, o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes virgens de tratamento, ou seja, pacientes nunca tratados

anteriormente com qualquer esquema terapêutico, com carga viral $\leq 6.000.000$ UI/mL, não afrodescendentes e/ou não coinfectedados pelo HIV.

3 Pacientes com genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e com cirrose Child B ou Child C, sem contraindicações e tolerantes a ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas desde que haja associação da ribavirina ao NS5A indicado.M

Fonte: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*, 2019.

Com tantos medicamentos à disposição e tantos genótipos, pode-se acreditar que é muito difícil tratar hepatite C atualmente ou ainda guardar todos esses nomes. Por este motivo, segue o Quadro 13.12, que resume os tratamentos atuais.

Quadro 13.12 - Resumo dos tratamentos atuais da hepatite C

| Dica | Observação |
|-------------------------------------|--|
| Tratamento pan-genotípico | Sofosbuvir + daclatasvir: atualmente em desuso no Brasil por não ter dose fixa combinada. Glecaprevir + pibrentasvir: dose fixa combinada Velpatasvir + sofosbuvir: dose fixa combinada |
| Ribavirina em associação ao esquema | Indicado a pacientes que têm risco maior de falha terapêutica: cirróticos, obesos e falha prévia com uso de inibidores de protease de primeira geração (telaprevir e boceprevir), genótipo 3 e coinfecção pelo HIV |

| | |
|--|---|
| Genótipo de melhor resposta atualmente | Genótipo 1 |
| Genótipos mais comuns no Brasil | Genótipo 1 e genótipo 3 |
| Genótipo de pior resposta atualmente | Genótipo 3 |
| Tratamento por 8 semanas | Apenas com sofosbuvir/ledipasvir e em pacientes genótipo 1 não cirróticos |

Para qualquer paciente com hepatite C, os exames que devem ser solicitados logo na primeira consulta e por todo o acompanhamento estão listados no Quadro a seguir.

Quadro 13.13 - Exames para acompanhamento de portadores de hepatite C

| Exames | Frequência |
|-------------------------------------|--|
| Anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HIV | Determinação de imunização e coinfeções |
| Beta-HCG | Realização a cada 6 meses em mulheres em idade reprodutiva |
| Endoscopia digestiva alta | Realização a cada 6 a 12 meses conforme o diagnóstico de cirrose |
| Biópsia hepática | Realização a cada 3 a 5 anos |
| Elastografia hepática | Individualização |

| | |
|--|--|
| Hemograma, coagulograma, sódio/potássio/ureia/creatinina, <i>clearance</i> de creatinina, AST/TGO (aspartato aminotransferase), ALT/TGP (alanina aminotransferase), fosfatase alcalina/gamaglutamiltransferase/bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, proteína total/albumina, urina tipo I | Realização a cada 3 a 6 meses |
| TSH/T4L – são alterados em pacientes em uso de interferona peguilada | Realização a cada 12 meses ou conforme o tratamento instituído |
| HCV-RNA quantitativo (carga viral) | Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento, durante e após o tratamento, conforme a modalidade escolhida |
| Lipídios (colesterol total e frações, triglicérides), ferritina/ferro sérico/saturação de transferrina – se alterados, podem levar à esteatose hepática, piorando a lesão hepática | Realização a cada 12 meses |

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2019.

A monitorização da resposta ao tratamento é feita por meio da dosagem de carga viral de hepatite C após o final do tratamento, com 12 semanas e novamente com 24 semanas após o fim do tratamento. A resposta virológica sustentada, que significa cura, em se tratando da hepatite C, é alcançada quando o paciente mantém níveis de carga viral de hepatite C abaixo de 12 UI (indetectáveis) após 12 semanas do final do tratamento. Deve-se observar que a quantidade de pacientes que pode ser tratada aumentou bastante. A intenção é que haja aumento real nos tratamentos de hepatite C no Brasil.

Atualmente, existem populações passíveis de nova infecção por vírus da hepatite C. A cura da infecção atual não confere imunidade caso haja nova exposição. Essas populações são: usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens, pessoas vivendo com HIV e pacientes que realizam hemodiálise. Nesses indivíduos, mesmo que haja cura, deve ser mantida a avaliação de transaminases e, em caso de dúvida de nova infecção, deve ser feita nova carga viral, já que o anti-HCV fica positivo por toda a vida.

13.4.4 Prevenção

Na fase aguda da hepatite C pode-se fazer tratamento. O principal objetivo é tentar o clareamento viral, evitando a cronificação do HCV. Por esse motivo, recomenda-se esforço para mais diagnósticos na fase aguda da doença.

As medidas de prevenção de exposição listadas para a hepatite B também são válidas para a hepatite C, sobretudo o controle de bancos de sangue e a esterilização de instrumentos. A via sexual é menos importante na hepatite C. Casais estáveis sorodiscordantes devem ser orientados quanto ao uso de preservativo de maneira opcional. A proteção sexual é mais relevante em indivíduos com múltiplos parceiros e para relação sexual entre homens.

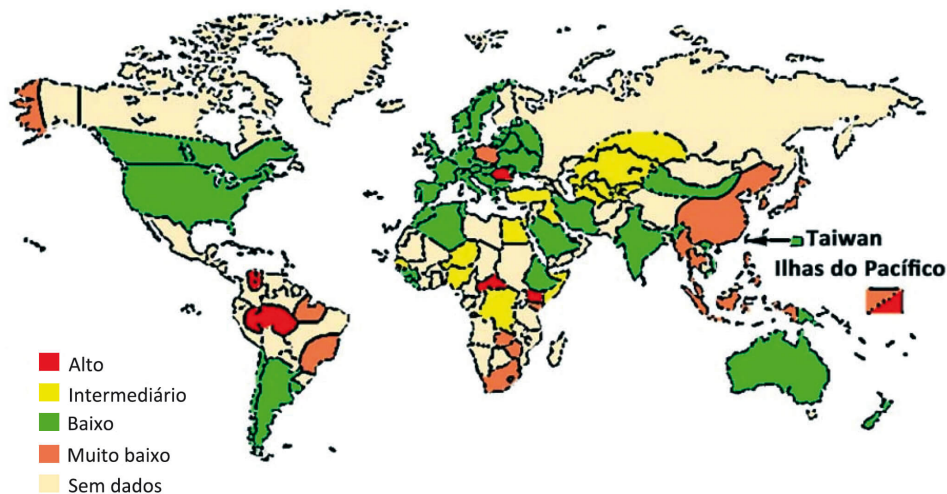
Não há imunoprofilaxia de hepatite C nem forma de prevenir a transmissão vertical. Não existe consenso se gestantes têm risco diminuído de transmissão por via de parto alta (cesárea) ou baixa (parto normal) mesmo em pacientes com carga viral alta (ao contrário do que já é estabelecido no HIV).

13.5 HEPATITE D

A hepatite D, causada pelo vírus da hepatite delta (HDV), pode apresentar-se como infecção assintomática, sintomática ou até como formas graves. O HDV é um vírus defectivo, satélite do HBV, dependente do HBsAg para replicação. A infecção delta crônica é a principal causa de cirrose hepática em crianças e adultos jovens em

áreas endêmicas da Itália, da Inglaterra e na região amazônica do Brasil.

Figura 13.13 - Hepatite D no mundo



Observa-se que, apesar de o vírus da hepatite delta depender do vírus da hepatite B para replicação, ele não está aumentado em todos os locais de alta prevalência deste último. No Brasil, na região amazônica, apesar da vacinação contra o vírus da hepatite B, ainda há altos índices de coinfeção, provavelmente por pessoas mais velhas não vacinadas contra o vírus da hepatite B.

Devido à sua dependência funcional em relação ao HBV, o vírus delta tem mecanismos de transmissão idênticos a ele. A transmissão vertical pode ocorrer e depende da replicação do HBV. Os portadores crônicos inativos são reservatórios importantes para a disseminação do HBV em áreas de alta endemicidade de infecção pelo HBV.

O tratamento da hepatite D envolve primeiramente o tratamento da hepatite B, podendo-se usar interferona ou inibidores da transcriptase reversa. No entanto, pela rápida evolução para cirrose por essa coinfeção, os pacientes muitas vezes só conseguem ter indicação de transplante ou medidas de suporte para cirrose avançada.

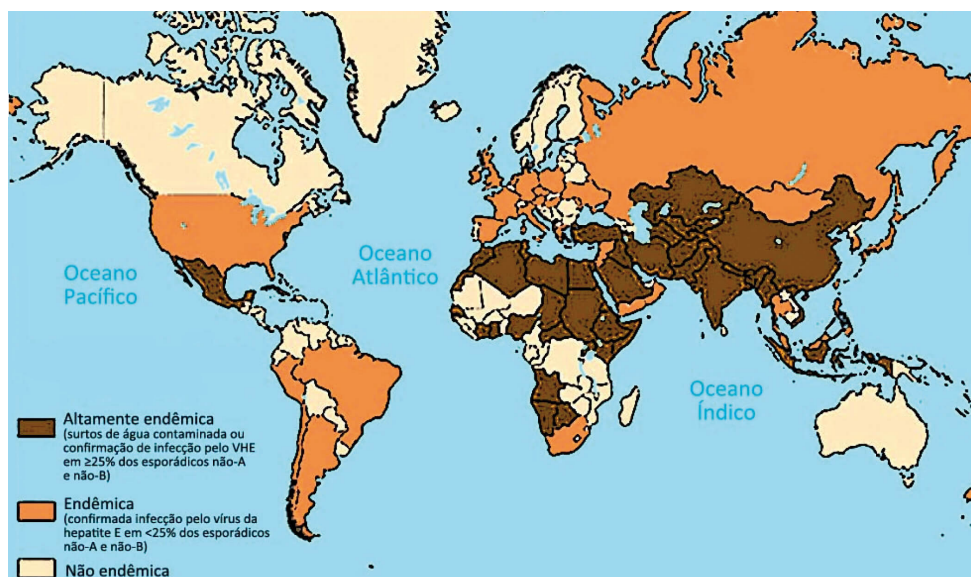
#IMPORTANTE

O vírus da hepatite delta é defectivo, ou seja, só existe se houver o HBV. Portanto, a principal prevenção é controlar o HBV, que tem vacina.

13.6 HEPATITE E

O vírus da hepatite E (HEV) é de transmissão fecal-oral, o que favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, onde a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos, não são identificados os fatores de risco. A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, especialmente em gestantes.

Figura 13.14 - Hepatite E no mundo



Fonte: adaptado de Centers for Disease Control and Prevention.

A endemicidade da hepatite E está diretamente relacionada a precárias condições sanitárias e indicadores de miséria extrema.

Ocasionalmente, surtos são descritos em populações em condições sub-humanas de sobrevivência.

A hepatite E deve ser pensada sempre que houver condições muito ruins de higiene associadas a quadros de gravidade hepática e diarreia. A baixa solicitação de exames de sorologia, não disponíveis na rede pública, faz com que os casos no Brasil talvez sejam muito subnotificados.

13.7 HEPATITE G

O vírus é conhecido como pegivírus ou GB vírus C. A hepatite G é responsável por cerca de 0,3% dos casos de hepatites virais e foi descoberta apenas em 1995. É causada pelo vírus G (HGV), um RNA vírus da família *Flaviviridae*. Aparentemente, o contato sanguíneo é a principal causa de transmissão. Não há dados sobre a infecção aguda e o dano que o vírus causa; o que é conhecido é que cerca de 90 a 100% dos pacientes com infecção pelo HGV parecem cronificar. Também há poucos trabalhos mostrando a evolução para cirrose ou hepatocarcinoma para esse tipo de hepatite viral.

13.8 EM GESTANTES

O perfil das hepatites em gestantes leva à necessidade de medidas e cuidados específicos, já citados durante o capítulo. Com o objetivo de reunir e consolidar os dados sobre o assunto, apresentamos o Quadro 13.14.

Quadro 13.14 - Principais considerações das hepatites em gestantes

| | Vacinas durante a gestação | Tratamento na gestação | Parto | Pós-parto |
|------------|---|--|---|---|
| Hepatite A | Disponível vacina para IgG e IgM negativos Sem contra indicações na gestação | É sintomática, como na não gestante | IgM positivo no momento do parto pode levar a risco de transmissão . Nesse caso, pode ser discutida cesárea | Apesar de existente a imunoglobulina contra a hepatite A, ela não é usada, pois normalmente não está disponível A amamentação pode transmitir pelo contato próximo com secreções orais da mãe |
| Hepatite B | Disponível vacina para anti-HBs e HBsAg negativos Sem contra indicações na gestação | Pode ser introduzido tratamento para evitar transmissão no terceiro trimestre se houver carga viral alta. Não usar interferona | Não faz diferença a via de parto, já que a imunoglobulina será dada ao recém-nascido | Fazer imunoglobulina contra hepatite B, além da vacina Não há contra indicações para amamentação |
| Hepatite C | Não existe vacina | Não pode ser feito na gestação por teratogenicidade das drogas | Discutível; atualmente, existe tendência à cesárea | O leite não transmite hepatite C Se houver fissuras na mama, pode ocorrer transmissão. Explicar à mãe que decidir amamentar |

| | | | | |
|------------|-------------------|--|---|---|
| Hepatite D | Não existe vacina | Não existe tratamento efetivo apenas para hepatite D | Pode ser transmitida intraparto. Discutir via cesárea | Aparentemente, é transmitida pelo leite |
| Hepatite E | Não existe vacina | É sintomática, como na não gestante | A recomendação é semelhante à da hepatite A | Pode ser transmitida por secreções orais da mãe durante a amamentação |

Paciente com **alteração** de **transaminases**. Será hepatite **viral**?

Nas hepatites virais, as alterações de transaminases são muito altas nas fases agudas, geralmente acima de 200 vezes o valor normal. Não se pode esquecer de avaliar a epidemiologia da transmissão de cada tipo de hepatite para o direcionamento da suspeita clínica.

LEPTOSPIROSE

Durval A. G. Costa

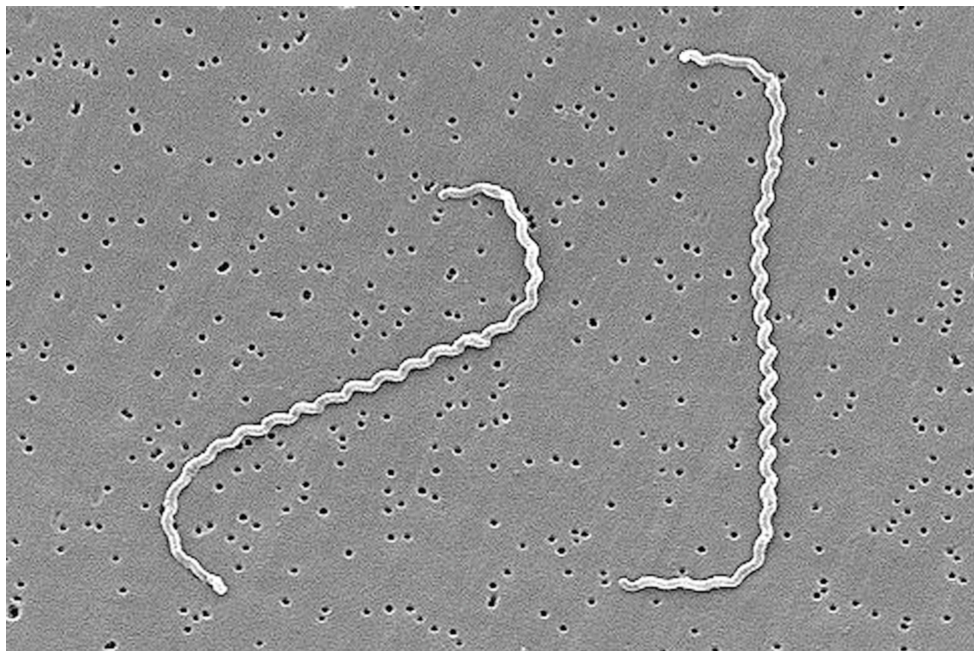
14

Conhece alguma **doença** que causa **insuficiência renal** com **hipocalemia**?

14.1 CARACTERIZAÇÃO

A leptospirose é uma doença de apresentação assintomática em mais de 70% dos casos causada por uma bactéria do tipo espiroqueta, a *Leptospira interrogans*. Como todo espiroqueta, a identificação da bactéria pelo método de Gram é praticamente impossível, dificultando o diagnóstico pela via habitual de bacterioscopia.

Figura 14.1 - O espiroqueta causador da leptospirose



Nota: a bactéria causadora da leptospirose costuma ser móvel. Normalmente, é visível em campo escuro.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention.

Ainda que a maioria dos casos seja assintomática, essa doença é importante, pois em cerca de 10% dos casos pode suceder síndrome de Weil, com alta mortalidade ou morbidade. Mesmo quando não ocorre essa síndrome, os casos sintomáticos podem levar a sequelas pulmonares ou renais, além de outras complicações.

A espécie *Leptospira interrogans* apresenta vários subtipos, e estes são conhecidos como causadores de lesões específicas ou apresentam maior prevalência dependendo da região do país, como *L. interrogans sorovar icterohaemorrhagiae*, que causa a maioria dos casos complicados, *L. interrogans canicola*, *L. interrogans pomona*, entre outras.

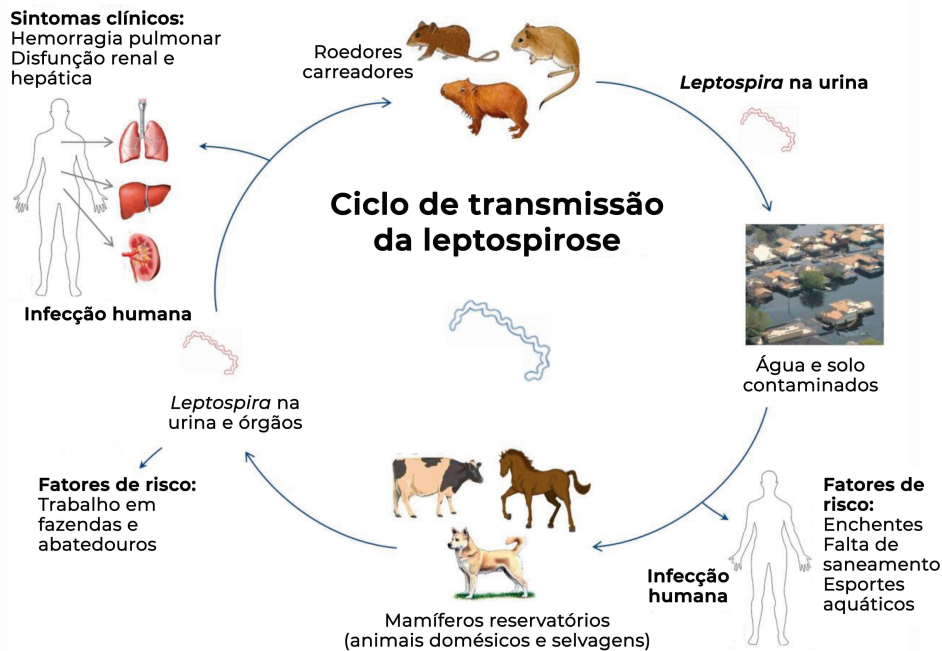
A leptospirose é uma doença que precisa de ciclos com bastante água para aumentar sua transmissão. Isso quer dizer que a principal característica dos casos de leptospirose é a sazonalidade com o período das chuvas.

O rato de esgoto é o principal transmissor da doença, pois ele elimina o espiroqueta na urina. Entretanto, não é o único causador, conforme será mostrado a seguir.

14.2 CICLO DE VIDA E FISIOPATOLOGIA

Apesar de a bactéria estar presente na urina do rato, o ciclo envolve vários animais. O rato é a principal fonte de infecção para os homens, e, por isso, o homem é hospedeiro acidental. O rato elimina a bactéria para o meio ambiente principalmente pela urina, que contamina enchentes, esgotos ou represas e, por consequência, o homem. Entretanto, o rato também pode transmitir a leptospirose por mordedura, seja no homem ou em outros animais domésticos, principalmente no cão. Estes, eventualmente, podem tornar-se transmissores da bactéria, ou eliminá-la de volta ao contato com a água. Uma vez no meio ambiente, os esporos podem sobreviver por até 1 ano até a possibilidade de eclosão.

Figura 14.2 - Ciclo de transmissão da leptospirose



Fonte: Identificação de proteases de *Leptospira* envolvidas com mecanismos de escape do sistema complemento humano, 2014.

A leptospirose tem, portanto, um risco maior naquelas pessoas que têm mais contato com água com perigo de contaminação, como enchentes, esgotos e a lida com animais. Também deve ser lembrado que áreas secas, mas com intensa população de ratos, sem ventilação, podem acumular a bactéria no ar, e pela evaporação da urina desses animais, há risco de transmissão. A transmissão da leptospirose pode ocorrer das seguintes formas:

1. Relacionada a situações de risco:

- a) Enchentes;
- b) Natação em represas com água de enchentes;
- c) Manipulação de ambientes fechados secos, mas com intensa população de ratos. Por exemplo, celeiros.

2. Relacionada a profissões de risco:

- a) Lixeiros;
- b) Trabalhadores de esgoto;
- c) Veterinários.

Só o contato com a *Leptospira* não é garantia de infecção. É necessária a presença de escoriação na pele para que possa haver a

introdução das *Leptospiras*. Pode haver, também, penetração em mucosas, como no caso do contato com ar ou ingestão de água contaminada. Penetração em pele íntegra pode acontecer se houver exposição à bactéria por longos períodos.

14.3 QUADRO CLÍNICO E FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A doença possui uma incubação que pode durar apenas 2 dias, mas com média de 10 dias e máximo de 30 dias. Quando os sintomas se iniciam, são de maneira rápida, e, por isso, se sintomática, é facilmente identificável o momento do início. Independentemente do perfil da doença, ela geralmente é classificada em 2 períodos:

1. Período leptospirêmico, fase de bacteriemia ou fase

prodrômica: é a fase aguda ou septicêmica, que ocorre na primeira semana. Nessa fase existem *Leptospiras* encontradas no sangue e no liquor. O paciente tem febre, calafrios, mialgias, cefaleia, dor retro-orbitária intensa (confundida com gripe ou dengue), fotofobia, mialgias na região lombar na musculatura paravertebral especificamente, panturrilha e/ou coxas e dor abdominal que se assemelha à pancreatite e colecistite. Podem aparecer sufusões hemorrágicas e *rash* cutâneo de curta duração de menos de 24 horas. Sufusões hemorrágicas conjuntivais sugerem o diagnóstico de leptospirose. Podem ocorrer uveíte anterior e coriorretinite pela presença de grande quantidade de espiroquetas no olho;

Figura 14.3 - A sufusão hemorrágica conjuntival (hemorragia conjuntival)



2. Período de estado ou fase imune: nesta fase existe a produção de anticorpos e, por isso, as *Leptospiras* somem do sangue e liquor, mas são encontrados espiroquetas ainda na urina e no humor aquoso (o olho pode manter espiroquetas por longos períodos). Nesse momento, existem anticorpos que podem ser detectados. Esta fase começa a partir do oitavo dia da infecção. A febre diminui, o paciente apresenta melhora clínica progressiva, sendo um total de 1 a 3 dias após a segunda fase da doença. Entretanto, pode ocorrer meningite asséptica com cefaleia intensa, vômitos, sinais de irritação meníngea e uveíte, com duração de 1 a 3 semanas.

A doença pode agora ser classificada de acordo com a forma em que se apresenta, já que evolui para benigna na maioria dos casos:

1. Forma anictérica: quase todos os casos de leptospirose são assintomáticos ou oligossintomáticos, semelhantes a um quadro gripal. A icterícia só ocorre em 15% dos casos sintomáticos. Esta forma apresenta quadro sempre benigno;

2. Forma ictérica: a icterícia ocorre porque o acometimento hepático cursa com alterações da arquitetura hepática, que se expressa com icterícia e colestase. Nem todos os pacientes que apresentam icterícia apresentarão hemorragia e alta gravidade. Entretanto, a icterícia é conhecida como “rubínica” pela cor diferente da icterícia por colestase, conhecida por “verdínica”. Os casos mais graves de icterícia evoluem

para a forma íctero-hemorrágica, com alta mortalidade, a síndrome de Weil.

Normalmente, a icterícia típica resulta da injúria vascular na ausência de necrose hepatocelular. Os níveis de bilirrubina elevam-se habitualmente a níveis maiores do que 20 mg/dL, chegando ao seu pico após o sétimo dia de evolução em 85% dos pacientes.

A síndrome de Weil é definida por alteração das funções hepática e renal; uma forma de doença grave que acontece na fase imune e acomete de 10 a 15% dos pacientes. Ocorre febre alta após a fase aguda. Depois desse período, insuficiências hepática e renal, pneumonite hemorrágica, arritmias cardíacas e colapso hemodinâmico se seguem, com alta taxa de mortalidade (90%).

A síndrome de Weil é definida com a tríade hemorragia, icterícia e insuficiência renal.

Figura 14.4 - Paciente com icterícia “rubínica” por leptospirose



Nota: além da icterícia, notar a hemorragia conjuntival, típica desse perfil de infecção.

Entre os icterícos, 25% desenvolvem hepatoesplenomegalia. Com a progressão da doença com isquemia hepática intensa, os níveis de bilirrubina tornam-se maiores do que 80 mg/dL, acompanhados de elevações modestas da fosfatase alcalina e aumento de transaminases. Ainda que a icterícia seja um marco da doença, e a lesão hepática bem documentada, uma frase antiga lembra que “a leptospirose ‘lambe’ o fígado e ‘morde’ os rins”; é que a agressão renal pode ser bem mais intensa na fase aguda.

Na maioria das vezes, a injúria renal aguda é não oligúrica, aparecendo rapidamente uremia. Na fase aguda, os níveis de ureia e creatinina raramente ultrapassam 100 mg/dL e 2 mg/dL, respectivamente, porém aumentam depressa durante a segunda fase da doença, evoluindo para necessidade de diálise. Plaquetopenia se dá mesmo com a ausência de coagulação intravascular disseminada e acompanha a disfunção renal progressiva.

Manifestações pulmonares estão presentes entre 20 e 70% dos casos e variam desde formas benignas, em que há recuperação sem sequelas, até complicações que podem ser fatais.

Pneumonite hemorrágica severa e síndrome de angústia respiratória podem manifestar-se, mesmo na ausência de insuficiências renal e hepática, e sintomas como hemoptise franca são possíveis mesmo na fase aguda, com tosse.

Figura 14.5 - Tomografia computadorizada em paciente com leptospirose



O padrão pulmonar na leptospirose quando ocorre hemorragia alveolar é intersticial, com áreas extensas para todo o pulmão, o que costuma causar sequelas. O padrão de “vidro fosco” faz diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares intersticiais, como hemorragia por hantavírus, dengue, pneumocistose etc. A tomografia mostra que a lesão costuma ser difusa pulmonar, como visto na Figura 14.5.

Uma vez que consegue penetrar no corpo humano, a bactéria atinge a corrente sanguínea, disseminando-se por múltiplos órgãos e tecidos, mas principalmente em 3, como mostrado no Quadro 14.1.

Quadro 14.1 - Órgãos e tecidos atingidos pela leptospirose

| | |
|--------------------|---|
| Fígado | Ocorre diminuição da síntese de fatores de coagulação, albumina e diminuição da esterificação do colesterol. Necrose hepatocelular é vista habitualmente, com colestase devido à lesão dos hepatócitos e dos canalículos biliares |
| Rins | A lesão ocorre por hipofluxo da circulação, mas também pela formação de imunocomplexos, com efeito direto (necrose tubular aguda ou nefrite intersticial). A insuficiência renal é consequência dessa lesão |
| Musculatura | A miosite é inflamação frequente, levando à degeneração e aumento de uma enzima na corrente sanguínea, a creatinofosfoquinase (CPK) |

A lesão renal na leptospirose é um mecanismo à parte e merece destaque. Tal mecanismo se dá por hipofluxo, ação nefrotóxica por imunocomplexos e ação direta. O dano normalmente é glomerular, apesar de haver distúrbio de reabsorção tubular de potássio, o que confere uma característica única de insuficiência renal com hipocalemia. Quando a lesão renal acontece, apesar de haver proteinúria, esta normalmente está abaixo de 1 g, o que ajuda a diferenciar de outras síndromes, como a nefrótica.

Nos rins, a necrose tubular aguda é a manifestação mais característica. A lesão do sistema nervoso central é verificada em mais de 80% dos pacientes, nos quais se observa liquor com características de meningite viral, com aumento dos linfócitos. A mortalidade na leptospirose vai ser maior no sorotipo íctero-hemorrágico exatamente porque leva mais vezes à insuficiência renal e piora do padrão de sangramento, causando a síndrome de Weil na maioria dos casos. A mortalidade chega a 15%.

A insuficiência cardíaca é rara. Nas formas leves, alterações eletrocardiográficas são comuns. Arritmias cardíacas, como fibrilação e *flutter* atrial, acontecem, principalmente, nas formas severas. Bloqueios atrioventriculares e alterações do segmento ST

sugerem pericardite e normalizam-se posteriormente, durante a evolução, em quase todos os pacientes.

A miosite é muito frequente na doença. Espera-se sempre intensa dor muscular, com aumento de CPK.

Quadro 14.2 - Principais características da síndrome de Weil

| Sinais | Importância |
|--|---|
| Icterícia (rubínica), com altos níveis de bilirrubinas | 3 sinais: principais características que definem uma síndrome íctero-hemorrágica grave (Weil) |
| Fenômenos hemorrágicos | |
| Injúria renal aguda | |
| Febre nas 3 fases da doença | Frequente |
| Capilarite pulmonar com sangramento | Frequente |
| Miocardite | Rara |

14.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de leptospirose é feito com base no quadro clínico e no achado da *Leptospira* por pesquisa direta, cultura, sorologias ou reação em cadeia polimerase (PCR).

14.4.1 Exames gerais

Os principais exames e suas alterações são:

- 1. Leucograma:** leucocitose com desvios, o que diferencia de dengue ou outras infecções virais, que costumam apresentar leucopenia;
- 2. Plaquetas:** baixas;
- 3. Hemograma:** anemia – pelos sangramentos;

4. **CPK:** aumentada;
5. **Transaminases:** aumentadas, mas em menor grau do que na hepatite viral;
6. **Bilirrubinas:** muito aumentadas na primeira fase, geralmente com valores totais > 20;
7. Função renal alterada: a partir da segunda fase, com ureia e creatinina com níveis dialíticos;
8. **Exames radiológicos:** radiografia e tomografia com sinais de alteração alveolar e sangramento.

14.4.2 Exames específicos

O diagnóstico consiste em achar a *Leptospira* ou algum vestígio dela, como ligação antígeno-anticorpo.

1. **Pesquisa direta:** feita por meio do campo escuro, mas que exige muita experiência do profissional, já que a bactéria é muito pequena;
2. **Cultura:** feita com meio de Fletcher ou Tween;
3. **Pesquisa de anticorpos:** é feita pelo método de ELISA, com bom resultado se solicitado no momento certo (a partir do sétimo dia do início da infecção). Se IgM positivo, confirma o diagnóstico. Entretanto, IgG pode significar infecção antiga – lembrar que, como a infecção é assintomática na maioria das vezes, muitas pessoas podem já ter tido e manter IgG. Pode, ainda, ser utilizada a técnica de microaglutinação, com sensibilidade em torno de 75%;
4. **PCR para leptospirose:** a PCR tornou-se rotina no diagnóstico da maioria das infecções de difícil diagnóstico. Ainda é pouco utilizada pelo alto custo.

Quadro 14.3 - Exames mais comuns para o diagnóstico de leptospirose

| Exames | Momentos corretos para solicitar |
|-----------------------------|--|
| Cultura para leptospirose | Primeiros 7 dias da doença se pedida em sangue ou liquor Após o oitavo dia se for de urina Baixa sensibilidade (50%) |
| Sorologia para leptospirose | Só possível a partir da segunda semana (oitavo dia) |
| ELISA IgM | Só possível a partir da segunda semana (oitavo dia) |
| Microaglutinação | Só possível a partir da segunda semana (oitavo dia) |

Técnicas sorológicas atuais, como novos ensaios ELISA, fazem diagnóstico de leptospirose precocemente, com início no quinto dia do aparecimento dos sintomas. Entretanto, no setor público a realização da sorologia deve ser feita mesmo a partir do sétimo dia do início dos sintomas, o que é cobrado em provas.

14.5 TRATAMENTO

No tratamento de um paciente com suspeita de leptospirose, é importante saber quando há risco de gravidade e de óbito pela doença. São esses fatores que também vão indicar a necessidade ou não de internação do paciente. Por isso, foram criados os sinais de alerta, segundo guia do Ministério da Saúde – 2014. A presença de 1 ou mais sinais clínicos de alerta indica a necessidade de internação. São eles:

1. Dispneia, tosse e taquipneia;
2. Alterações urinárias, geralmente oligúria;
3. Fenômenos hemorrágicos, incluindo hemoptise e escarros hemoptoicos;
4. Hipotensão;
5. Alterações do nível de consciência;

6. Vômitos frequentes;
7. Arritmias;
8. Icterícia.

Não existe necessidade de tratamento específico para a maioria dos pacientes, que são assintomáticos e anictéricos. O tratamento é controverso para os pacientes que já estão na fase de localização em órgãos específicos. Até passado recente, era amplamente divulgado que não adiantaria tratar esse paciente, pois o dano no órgão-alvo já teria sido provocado. Por exemplo, um paciente que chegasse com insuficiência renal não seria tratado da leptospirose, apenas da insuficiência. No entanto, existe benefício aparente da antibioticoterapia, mesmo em momentos mais tardios da doença.

O tratamento das formas anictéricas, apesar de não indicado normalmente, pode ser realizado pelo uso de doxiciclina (100 mg, 2x/d, por 7 dias), apresentando redução da gravidade e da duração dos sintomas em 2 dias. Teria como função a diminuição das *Leptospiras* em culturas de urina.

A penicilina é a droga de escolha para formas graves.

Podem ser utilizados os esquemas relacionados no Quadro 14.4.

Quadro 14.4 - Tratamento para leptospirose

| Drogas | Doses e comentários |
|-----------------------|---|
| Penicilina cristalina | 1.500.000 UI, IV, a cada 6 horas, por 7 a 10 dias Primeira opção de tratamento |
| Ampicilina | 500 mg a 1 g, a cada 6 horas, por 7 a 10 dias |
| Amoxicilina | 500 mg, a cada 8 horas, por 7 a 10 dias |
| Doxiciclina | 100 mg, a cada 12 horas, por 7 dias |
| Tetraciclina | 500 mg, a cada 6 horas, por 7 a 10 dias |
| Ceftriaxona | 1g , IV, 1x/d Apesar de não ser a droga de escolha, sua facilidade de uso fez com que se tornasse popularizada para tratamento da leptospirose |

Caso ocorram complicações, estas devem ser tratadas de forma específica:

- 1. Tratamento da síndrome da angústia respiratória ou desconforto respiratório:** se ocorrer, deve haver suporte ventilatório não invasivo, com pressão positiva (máscara de CPAP), ou invasivo por intermédio da intubação orotraqueal. A ventilação mecânica deve garantir altos níveis de pressão positiva ao final da expiração (PEEP – > 15 cmH₂O), associados a baixo volume corrente (\pm 6 mL/kg);
- 2. Tratamento com terapia dialítica:** precoce entre aqueles com síndrome de Weil, diminui a mortalidade e acelera o retorno da função renal.

14.6 PROFILAXIA E MEDIDAS DE CONTROLE

A profilaxia é indicada para quem se submete a riscos profissionais ou de lazer. Dessa maneira, trabalhadores de esgoto, lixeiros, veterinários ou pessoas que vão fazer esportes de lazer em águas não muito correntes, como represas e poços, devem receber profilaxia. Diversas drogas podem ser utilizadas para esse fim, mas a principal é a doxiciclina, na dose de 200 mg, por 5 dias. Para pessoas que se expõem repetidamente ao risco, pode ser discutido o uso de 200 mg/sem.

É importante a proteção adequada ao lidar com águas de enchentes ou corredeiras, embora precise haver arranhadura ou escoriação para que o espiroqueta penetre na pele. O uso de luvas, botas e óculos é sempre aconselhável para esses profissionais. No caso de entrada em locais infestados de ratos e com pouca ventilação, o ideal é utilizar máscara, abrir o local e voltar apenas quando houver passado um tempo para ventilação.

Conhece alguma **doença** que causa **insuficiência renal** com **hipocalemia**?

Insuficiência renal aguda associada a hipovolemia e cursando com baixo potássio é característica importante da leptospirose, associada também a aumento de CPK e dores em panturrilhas. Lembre-se destas características!