

# NÃO É SÓ UMA VIROSE



Organizadores:

Márcio Miranda Brito

Patricia Alves de Mendonça Cavalcante

Raimunda Maria Ferreira de Almeida

Regiane de Oliveira Aves

Roberta Kelly Ferreira

**Não é só uma virose**



**Hospital de Doenças Tropicais (HDT-UFT)**  
**Universidade Federal do Tocantins (UFT)**  
**Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)**  
**Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)**

---

**Reitor UFT**

Luís Eduardo Bovolato

**Reitor UFNT**

Airton Sieben

**Superintendente HDT**

Antônio Oliveira dos Santos Junior

**Gerente de Ensino e Pesquisa**

Danielle Pereira Barros

**Chefe do Setor de Gestão do Ensino**

Roberta Kelly Ferreira

**Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica  
em Saúde**

Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante

**Chefe da Unidade e-Saúde**

Regiane de Oliveira Alves

**Márcio Miranda Brito**  
**Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante**  
**Raimunda Maria Ferreira de Almeida**  
**Regiane de Oliveira Alves**  
**Roberta Kelly Ferreira**  
**(Organizadores)**

# **Não é só uma virose**



**Pedro & João**  
editores

**Copyright © Autoras e autores**

Todos os direitos garantidos. Qualquer parte desta obra pode ser reproduzida, transmitida ou arquivada desde que levados em conta os direitos das autoras e dos autores.

---

**Márcio Miranda Brito; Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante; Raimunda Maria Ferreira de Almeida; Regiane de Oliveira Alves; Roberta Kelly Ferreira [Orgs.]**

**Não é só uma virose.** São Carlos: Pedro & João Editores, 2023. 351p. 16 x 23 cm.

**ISBN: 978-65-265-0762-9 [Impresso]  
978-65-265-0763-6 [Digital]**

**DOI: 10.51795/9786526507636**

1. Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins. 2. Pesquisa em saúde. 3. Virose. 4. Medicina. I. Título.

CDD – 610/370

---

**Capa:** Petricor Design

**Ficha Catalográfica:** Hélio Márcio Pajeú – CRB - 8-8828

**Revisão:** Zaira Mahmud

**Diagramação:** Diany Akiko Lee

**Editores:** Pedro Amaro de Moura Brito & João Rodrigo de Moura Brito

**Conselho Científico da Pedro & João Editores:**

Augusto Ponzio (Bari/Itália); João Wanderley Geraldi (Unicamp/Brasil); Hélio Márcio Pajeú (UFPE/Brasil); Maria Isabel de Moura (UFSCar/Brasil); Maria da Piedade Resende da Costa (UFSCar/Brasil); Valdemir Miotello (UFSCar/Brasil); Ana Cláudia Bortolozzi (UNESP/Bauru/Brasil); Mariangela Lima de Almeida (UFES/Brasil); José Kuiava (UNIOESTE/Brasil); Marisol Barenco de Mello (UFF/Brasil); Camila Caracelli Scherma (UFFS/Brasil); Luís Fernando Soares Zuin (USP/Brasil).



**Pedro & João Editores**

[www.pedroejoaoeditores.com.br](http://www.pedroejoaoeditores.com.br)

13568-878 – São Carlos – SP

2023

## APRESENTAÇÃO

A obra que está sendo apresentada contempla vastos e grandiosos conhecimentos sobre diversas doenças que acometem a região norte do Tocantins, a Amazônia, o Brasil e diversos locais do mundo. A obra nos leva a refletir sobre uma espécie de jargão que se apresenta para algumas doenças como um simples: é uma virose. Este livro apresenta uma profunda análise crítica nos levando a pensar que **não é só uma virose**.

O estudo das doenças é inseparável do seu ambiente, biótipo onde se desenvolvem os fenômenos da ecologia associadas as comunidades que a eles pertencem. Quando se estuda uma doença deve-se considerar o lado do agente etiológico, do vetor, do reservatório do hospedeiro e do homem susceptível, os fatores geográficos, fatores humanos e sociais, densidade de população, padrão de vida costumes religiosos, superstições, meios de comunicação e fatores biológicos.

Numa região de dimensões continentais, cuja população está próxima de 20 milhões e num país que se aproxima de 215 milhões de habitantes, bem como um planeta que ultrapassou 8 bilhões de pessoas, organizar e escrever um livro voltado ao estudo de tantas doenças é bastante desafiador. Esta obra retrata a atenção ao tratamento dado aos temas de saúde abordados, colocando o leitor em contato com a realidade brasileira e mundial. A revisão de literatura, acompanhando cada capítulo dos vários autores, contemplando a interdisciplinaridade, permite aos interessados a busca de inúmeras informações. Esta obra abre espaço para outros assuntos e como todo bom livro, abre caminhos para mais indagações científicas.

O Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (HDT), através da parceria entre os seus setores, o curso de medicina, o Centro de Ciências da Saúde (CCS) e a gestão com a Empresa Brasileira de Serviços hospitalares (EBSERH) apresentam este tema: **Não é só uma virose!** São estudos sem seus diferentes capítulos com problemas da patologia humana. A temática ganhou força e ampliou o escopo de abrangência, inserindo diversas experiências.

A Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT) reconhece o desenvolvimento do HDT. O HDT está fazendo sua história e escrevendo a sua importância no tocante à saúde da região e do Brasil. As valorosas contribuições dos(as) autores(as) de cada capítulo mostram a importância do hospital e seu quadro para o estudo das diversas doenças, transformando-se num verdadeiro hospital universitário voltado para o Ensino, Pesquisa, Extensão, Inovação e atendimento ao público.

Para a UFNT é grande a satisfação contar com o HDT e pesquisadores que desempenham e apresentam seus trabalhos, podendo contribuir no debate sobre a saúde de forma mais ampla. A obra, “Não é somente uma Virose” apresenta trabalhos desenvolvidos em consonância com o Ensino, a Pesquisa, a Extensão e a Inovação, nas áreas da saúde e interdisciplinar. Além do ótimo trabalho assistencial, o Hospital busca, com esta obra, deixar registrados seus feitos e viabilizar o debate científico.

Os artigos escritos apresentam as pesquisas e os debates realizados por profissionais, professores, técnicos administrativos e estudantes, preocupados com a saúde em geral, ainda mais neste momento da “pós-pandemia”, requerendo atenção por parte dos profissionais da saúde e sociedade em geral. Os(as) leitores(as) terão acesso a um ótimo material, aprofundando estudos voltados para a saúde. Os autores apresentaram os(as) leitores(as) com excelente aporte de bibliografias que acompanham o livro.

O livro nos leva a debruçarmos em mais estudos nesta área ou simplesmente elucidar várias dúvidas, mesmo para aqueles que não são da área da saúde, mas se interessarem por tema tão profícuo: **Não é só uma virose**. Os artigos são apaixonantes e convidam o(a) leitor(a) a refletir.

Para finalizar, parabéns aos pesquisadores, autores, organizadores e desejo ótima leitura a todos!

**Prof. Dr. Airton Sieben**  
Reitor Pró-tempore da UFNT

## PREFÁCIO

Caro leitor,

É com grande entusiasmo e comprometimento que lhes apresentamos esta obra dedicada a um dos aspectos mais desafiadores e importantes da medicina pediátrica: as infecções virais que afetam as nossas crianças. Nesta jornada pelos mistérios dessas doenças, exploraremos a complexidade desses agentes infecciosos e os avanços científicos que têm nos permitido enfrentá-los com maior eficácia.

As infecções virais pediátricas representam um espectro vasto e diversificado de patologias que afetam crianças de todas as idades, das recém-nascidas às adolescentes. Seus sintomas variados, muitas vezes sutis, desafiam a capacidade diagnóstica dos profissionais de saúde, tornando essencial uma abordagem multidisciplinar e atualizada para um manejo adequado.

Neste livro, reunimos diversos especialistas, pesquisadores, professores, alunos e residentes, para oferecer uma visão abrangente das infecções virais pediátricas. Com base em conhecimentos atualizados e estudos de caso reais, abordamos desde os vírus mais comuns, como o vírus da gripe e o vírus sincicial respiratório, até os mais incomuns e emergentes, como o COVID-19, que têm desafiado a comunidade médica global.

Partiremos de uma revisão básica sobre virologia e imunologia pediátrica, proporcionando uma compreensão sólida dos fundamentos científicos que sustentam o estudo das infecções virais. Em seguida, mergulharemos nas características clínicas e diagnósticas das principais doenças, aprofundando-nos nas estratégias de tratamento e prevenção mais atualizadas.

Nossa esperança é que este livro se torne uma ferramenta indispensável para médicos, enfermeiros, estudantes e pesquisadores que enfrentam diariamente o desafio de cuidar de nossos pequenos pacientes com infecções virais. Acreditamos que, ao compartilhar conhecimentos

e experiências, poderemos aprimorar os cuidados prestados e, assim, melhorar a qualidade de vida dessas crianças e suas famílias.

Contudo, não podemos deixar de mencionar que a ciência médica está em constante evolução, e novas descobertas podem surgir após a conclusão desta obra. Portanto, incentivamos a busca contínua por atualizações e novos conhecimentos que nos permitam aprimorar ainda mais o atendimento aos nossos pequenos pacientes.

Agradeço a todos os colaboradores, professores, alunos e residentes que dedicaram seu tempo e conhecimento para tornar este projeto uma realidade. E, acima de tudo, expresso minha gratidão a você, leitor, por embarcar conosco nesta jornada em busca de um futuro mais saudável para nossas crianças.

Desejo-lhe uma leitura enriquecedora e inspiradora.

Com estima e compromisso,

**Antônio Oliveira dos Santos Júnior**

Superintendente – HDT/UFT

**Danielle Pereira Barros**

Gerente de Ensino e Pesquisa – HDT/UFT

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>ASPECTOS MOLECULARES DOS VÍRUS</b>	<b>21</b>
Wagner dos Santos Mariano	
Ana Vitória Vieira dos Santos	
Donismar Pereira	
Mariana Pereira do Nascimento	
<b>CITOMEGALOVIRUS NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA</b>	<b>37</b>
Márcio Miranda Brito	
Danúbia Fernandes de Sousa	
Karolinne Couto de Oliveira	
Israel Santos de Macêdo	
Murilo Araujo Cancelie	
Sara Alves Nunes de Abreu	
<b>COXSACKIE - SÍNDROME MÃO, PÉ, BOCA</b>	<b>53</b>
Gláucio Nóbrega Borges da Conceição	
Regiane de Oliveira Alves	
Mônica Camilo Nunes de Sousa	
Antônio Francisco Marinho Sobrinho	
Natalia Kisha Teixeira Ribeiro	
Raquel de Sousa Andrade Fernandes	
<b>MONONUCLEOSE INFECCIOSA</b>	<b>67</b>
Maria Tereza Ferreira Albuquerque	
Ana Carolina Domingos Saúde	
Joanny Siva Moraes	
Natã Silva dos Santos	
Ryan Gualberto Rodrigues	
Ticiane Nascimento Viana	

## **FEBRES HEMORRÁGICAS**

**83**

Elaine Barros de Alencar Costa  
Karina e Silva Pereira  
Ana Júlia Moreno Rabelo  
Beatriz Lima Da Costa  
Cristiane de Sena Assis  
Lívia Maria Sousa Mesquita  
Jaqueline Feleol Mendes

## **HANTAVIROSE**

**101**

Fernando Holanda Vasconcelos  
Paula Mickaelle Tonaco Silva  
Bruna Carolina Miranda de Carvalho  
Hugo Cavalcanti de Oliveira Melo  
Juliana Bessa Morato  
Manalde Ferreira da Silva  
Marcos Antonio Silva Batista

## **HEPATITES**

**119**

Clarissa Amorim Silva de Cordova  
Amanda Gonçalves Rodrigues  
Kamilla Araujo Martins Moraes Benevides  
Linda Inêz Alves da Silva  
Matheus Silva Lima  
Sarah Garcia Bento Fonseca  
Weslene Lima Figueira Da Silva

## **HERPES: VARICELA, HERPES ZÓSTER E ROSÉOLA INFANTUM**

**139**

Robson César Matias de Sousa  
Ana Beatriz Gonçalves de Sousa  
Francisca Nayara dos Santos Madeira  
José Henrique Alves Oliveira dos Reis  
Marília Viana Miranda  
Pamela Mayumi Kihara

**EXPOSIÇÃO AO HIV** **153**

Salma Maria Dias  
Jean Matheus Guedes Cardoso  
Nicolas Kevyn Cavalcante Fernandes  
Ruy Ferreira Da Silva  
Stela Batista Corrêa Sousa

**INFLUENZA** **169**

Aliandra Orlandino Azevedo  
Ada Keren Queiroz Aquino  
Ana Paula Tavares dos Reis  
Anna Karolynne Batista Sobral Santos  
Francisco Maurilio da Silva Carrias  
Giovanna Lyssa de Melo Rosa  
Marina da Silva Gomes

**DOENÇA DO VÍRUS DE MARBURG** **183**

Alexsandra Rossi  
Helierson Gomes  
Fabrício Arrais de Oliveira  
João Victor Campos Silva  
Vitória Ferreira da Silva

**MPOX: UMA DOENÇA DE ADULTOS E CRIANÇAS** **203**

Alexsandra Rossi  
Gilmara Cruz e Silva Lacerda  
Guilherme Alves Fernandes da Cunha  
Igor Santos da Silva  
Kevin Willys Rodrigues da Silva  
Lilian Cristhian Ferreira dos Santos Rocha  
Talys Arruda Jucá da Silva

**PARAMYXOVIRUS (CAXUMBA)****223**

Loyane Cristine Canedo Araújo Mendonça de Morais  
Amanda Brandão de Sousa  
Ana Beatriz Pereira de Souza  
João Gabriel Chaves Bequimam  
João Pedro Pinheiro de Matos  
Meire Rose Meneghetti de Souza Santos

**POLIOVÍRUS****237**

Márcio Miranda Brito  
Júlia Maria Lima Cangussu  
Lais Débora Roque Silva  
Luiza Coimbra Castilho  
Marceli Diana Helfenstein  
Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante  
Samuel Winícios dos Santos Alves

**RAIVA HUMANA****251**

Paula Mickaelle Tonaco Silva  
Alexnaldo Batista da Silva Júnior  
Evellyn Ferreira Leite  
Isabela Amara Branquinho Pereira  
Jonatas Freitas Barros  
Raimunda Maria Ferreira de Almeida

**RUBÉOLA****269**

Márcio Miranda Brito  
Ana Caroline Lemos de Andrade  
Claudenor Pereira dos Santos  
Mônica Oliveira Silva Barbosa  
Samanta Cunha Mesquita  
Wathyson Alex de Mendonça Santos

**SARAMPO** 285

Andreia Araújo  
Diógenes de Sousa Neto  
Genice Oliveira de Souza  
Marcelo Henrique Sousa Nunes  
Mariana Ribeiro de Oliveira  
Pedro Ian Mariano Melo

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSITÊMICA EM PEDIATRIA PÓS-COVID-19 (SIM-P)** 299

Dario Silva da Silva Júnior  
Enzo Guilherme Batista Soares da Silveira  
Ianne Melo da Silva  
Jullya Alves Lourenço  
Lucas Alves Freires  
Thiago Vieira Alves Borges

**VARICELA** 321

Leyde Maria Frazão Sousa  
Alinne Aurélio Carneiro Teixeira  
Eduardo Matias dos Santos  
Giordana Oliveira Duarte  
Juliana Oliveira  
Taison Pereira Mendes

**INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO** 337

Raquel Alves Tobias  
Ana Luísa Gonçalves Felipe  
Marcus Emilio Costa Maciel  
Samara Tavares Cruz



## INTRODUÇÃO

Raphael Gomes Ferreira  
Sílvia Minharro Barbosa

O termo infecção é utilizado para descrever a invasão de tecidos do hospedeiro por patógenos, sua multiplicação e a consequente reação tecidual a presença do agente infeccioso e das toxinas liberadas por eles. Doenças infecciosas são provenientes de uma infecção e podem ser causadas por uma ampla variedade de patógenos, principalmente bactérias e vírus (ALTER *et al.*, 2015).

Os vírus podem ser considerados com um agregado complexo de elementos químicos. São constituídos de um único tipo de ácido nucleico, DNA ou RNA (existem raras exceções), contido por um invólucro proteico, o qual pode ou não ser recoberto por envelope lipoglicoproteico. São parasitas intracelulares obrigatórios por apresentarem dependência de células hospedeiras vivas para síntese de macromoléculas, montagem de estruturas especializadas, multiplicação e transferência do ácido nucleico viral para outras células (TORTORA; FUNKE; CASE, 2016).

Doenças infecciosas virais podem ser causadas por diferentes agentes, sendo que, cada grupo de patógenos apresenta processo infeccioso característico. Sabe-se que a perpetuação de determinada população viral em uma comunidade depende obrigatoriamente da manutenção de um fluxo contínuo de infecções, sendo sua rota de entrada um determinante importante da patogênese viral (ALTER *et al.*, 2015; BURRELL; HOWARD; MURPHY, 2016). Vírus diferentes tendem a usar rotas de transmissão específicas, determinadas por múltiplos fatores, como por exemplo, as propriedades físicas do vírus, a forma utilizada para interagir com o revestimento epitelial externo contínuo do corpo e tropismo por diferentes tipos de celular (TORTORA; FUNKE; CASE, 2016).

Outro fator importante para a perpetuação viral em uma determinada população é a relação com o organismo do hospedeiro.

Classicamente são conhecidos três padrões de sobrevivência viral que levam em consideração o reservatório: infecções agudas autolimitadas sem reservatório, infecções persistentes com reservatório em humanos e infecções persistentes com reservatório em animal (ALTER *et al.*, 2015; BURRELL; HOWARD; MURPHY, 2016).

Crianças pequenas frequentemente são portadoras assintomáticas dos vírus causadores das doenças, servindo como reservatório comunitário. Além disso, elas ainda não adquiriram memória imunológica de infecções passadas e muitas vezes acabam eliminando quantidades maiores de vírus em comparação com adultos (BURRELL; HOWARD; MURPHY, 2016).

As doenças infecciosas virais representam um desafio para a saúde pública especialmente na infância. Características dessa população facilitam a perpetuação de algumas populações viral em faixas etárias específicas. Fatores fisiológicos, comportamentais e um sistema imunológico que possui algumas de suas funções ainda em desenvolvimento contribuem para a disseminação de algumas viroses (THOMPSON, 1994).

Os vírus podem causar os diversos tipos de doenças por sua capacidade de variação antigênica e pelos mecanismos de adaptação e evasão do sistema imune. Os quadros mais graves são causados por vírus que possuem a capacidade de destruir determinados tipos de células e tecidos do hospedeiro como consequência de seu ciclo lítico de replicação, ou em função da ativação de resposta imunológica e inflamatória que, caso ocorra de forma exacerbada, causarão as lesões teciduais associadas a fisiopatologia de cada tipo de infecção (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

As crianças passam grande parte do tempo instintivamente levando diferentes objetos até a boca, lambendo e tocando superfícies não higienizadas e em contato próximo com animais de estimação. Tais características comportamentais colocam as crianças sob risco constante de infecções virais. Ainda, é comum que crianças de diferentes idades passem grande parte do dia em contato com outras crianças em creches. Um indivíduo infectado pode transmitir o vírus para os colegas que, mais tarde, podem levá-lo para seus familiares. Assim, crianças parecem ser particularmente importantes na

introdução do vírus entre as famílias dos estudantes e dos seus vizinhos (MASTROBUONO NESTI; GOLDBAUM, 2007).

Ainda, o convívio das crianças em creches e unidades pré-escolares dificulta o controle das infecções, uma vez que aumenta a exposição a diferentes vírus devido à alta proximidade entre indivíduos e ao compartilhamento de fômites. Além disso, irmãos mais velhos também estão expostos a vírus em suas escolas de origem ou em outras atividades, aumentando a probabilidade de transmitirem esses agentes aos irmãos mais novos em casa (MASTROBUONO NESTI; GOLDBAUM, 2007). Nesse tocante as crianças tornam-se vulneráveis e contribuem para a manutenção de um ciclo de transmissão. Esse cenário ilustra porque infecções virais são tão comuns na infância e justifica a necessidade de capacitação constante dos profissionais da saúde responsáveis pelo atendimento infantil.

Do ponto de vista clínico, as doenças virais podem variar desde quadros assintomáticos, cuja infecção só pode ser confirmada por meio de testes de diagnóstico, até apresentações com elevado risco de morte. Cada grupo de patógenos apresenta processo infeccioso característico, podendo evoluir com sinais e sintomas específicos. Por exemplo, infecções pelo citomegalovírus, vírus da rubéola ou parvovirus B19 podem ocorrer ainda no útero materno. Outros vírus como o rinovírus, vírus influenza ou os vírus causadores da caxumba e do sarampo podem infectar as crianças à medida que envelhecem. Especificamente em relação aos efeitos da infecção causada pelo vírus influenza, pesquisas estimam que 99% das mortes de crianças menores de 5 anos de idade com infecção do trato respiratório inferior ocorrem em países em desenvolvimento (NAIR *et al.*, 2011). Ainda, estima-se que a gripe causada pelo vírus influenza atinja de 20% - 30% das crianças em todo o mundo a cada ano (THOMPSON *et al.*, 2009; NAIR *et al.*, 2011).

Apesar da existência de inúmeros vírus cuja presença está associada a complicações clínicas, na maioria dos casos o processo infeccioso avança de forma silenciosa, dificultando a formação de um diagnóstico preciso. Dentre vários motivos, falhas no diagnóstico podem ocorrer devido ao fenômeno designado como janela imunológica, o qual refere-se ao período que um indivíduo leva, após infectado, para produzir

anticorpos que possam ser detectados por testes sorológicos (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Levando em consideração que, o tempo necessário para atingir uma concentração plasmática efetiva de um tipo determinado de anticorpo pode variar entre indivíduos, é possível que um teste para diagnóstico de doença infecciosa viral seja realizado em um momento no qual, a concentração plasmática do anticorpo não esteja dentro da faixa de sensibilidade do teste escolhido (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Nessa situação, o paciente poderá receber um resultado sorológico negativo para a doença em questão, porém possuir uma quantidade de microrganismo suficiente para propagação da doença infecciosa viral (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Portanto, é importante escolher corretamente o teste para confirmação do diagnóstico, considerar seu valor preditivo, bem como conhecer em qual fase da infecção o paciente se encontra. Ainda, fica evidente que conhecer a epidemiologia e as diferentes manifestações clínicas das doenças virais é de fundamental importância para a prevenção, bem como, para o manejo do paciente pediátrico.

Sabe-se que muitas doenças virais, com alta prevalência na população infantil, podem ser evitadas pela vacinação. Um número menor de doenças infecciosas virais é tratado com quimioterapia antiviral, porém, na maioria dos casos, só é possível abordagem para controle dos sintomas. Especificamente em relação a vacinação, o Brasil é tido como referência internacional por conseguir vacinar uma parcela considerável de sua população. Para isso, o Ministério da Saúde realiza periodicamente campanhas com foco em crianças e recém-nascidos (MEDEIROS *et al.*, 2022).

As ações de imunização são organizadas por meio de programas, como o Programa Nacional de Imunizações (PNI), o Programa de Assistência Integral à Saúde da Criança (PAISC) e a Estratégia Saúde da Família (ESF) (BRASIL, 2014) (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2012). Neste ponto é preciso ressaltar a importância da realização de ações efetivas para conscientização de pais e responsáveis legais sobre a necessidade de participar das campanhas de vacinação, pois é deles a responsabilidade de levar as crianças e recém-nascidos até os pontos de vacinação.

Ainda, destacamos a importância da imunoprofilaxia, obedecendo o calendário de vacinação e seus reforços, aliado a cuidados higiênicos e de

nutrição adequada, como estratégias fundamentais para manutenção da saúde infantil, uma vez que a imunização incompleta pode deixar as crianças mais suscetíveis a certos vírus, aumentando o risco de infecção e suas complicações associadas (ALTER *et al.*, 2015) (BRASIL, 2014) (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2012).

Assim, em uma abordagem ampla, esta publicação pretende fortalecer a capacidade operacional do Sistema Único de Saúde (SUS), ampliar o conhecimento sobre a magnitude e as tendências históricas das doenças infecciosas virais com maior prevalência e incidência na população infantil, debater sobre os riscos de adoecer e morrer relacionados a elas, e trazer subsídios para a tomada de decisões dos profissionais da área da saúde que atuam no cuidado de crianças e recém-nascidos, contribuindo para que as ações na saúde coletiva sejam baseadas em critérios técnicos e científicos alinhados ao conhecimento dos problemas e das necessidades da comunidade.

## Referências

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular - Abbas 8ed-2**. [S. l.: s. n.], 2015.
- ALTER, Sherman J. *et al.* **Common childhood viral infections**. [S. l.: s. n.], 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. [S. l.: s. n.], 2014. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança : crescimento e desenvolvimento / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde**. [S. l.: s. n.], 2012.
- BURRELL, Christopher J.; HOWARD, Colin R.; MURPHY, Frederick A. **Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition**. [S. l.: s. n.], 2016.
- MASTROBUONO NESTI, Maria M.; GOLDBAUM, Moisés. **As creches e pré-escolas e as doenças transmissíveis**. [S. l.: s. n.], 2007.
- MEDEIROS, Luana de Oliveira *et al.* A importância da intervenção acerca da prática de imunização na infância. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 5, 2022.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. Microbiologia Médica 7ª edição. **Microbiologia Médica**, [s. l.], 2014.

NAIR, Harish et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 378, n. 9807, 2011.

NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha; SILVA, Lillian Oliveira Pereira da. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s. l.], v. 52, n. 2, 2020.

THOMPSON, William W. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. **Influenza and other Respiratory Viruses**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2009.

THOMPSON, S. C. Infectious diarrhoea in children: Controlling transmission in the child care setting. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s. l.], v. 30, n. 3, 1994.

TORTORA, G J; FUNKE, B R; CASE, C L. **Microbiologia (12 a Edição)**. [S. l.: s. n.], 2016.

## ASPECTOS MOLECULARES DOS VÍRUS

Wagner dos Santos Mariano

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/4178881542504601>

<https://orcid.org/0000-0003-0225-6889>

Ana Vitória Vieira dos Santos

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/5491497760538080>

<https://orcid.org/0009-0001-0674-5295>

Donismar Pereira

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/9788460091259949>

<https://orcid.org/0000-0003-2455-5476>

Mariana Pereira do Nascimento

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/0965151067614438>

<https://orcid.org/0000-0002-2214-967X>

**RESUMO:** O presente capítulo apresenta as principais estruturas moleculares que constituem os vírus, tanto os de DNA, como os de RNA. As informações presentes nesse manuscrito tornam-se relevantes por facilitar a compreensão de como esses agentes patogênicos atuam como parasita intracelular obrigatório e por sua vez desencadeiam doenças diversas de difícil tratamento e algumas com poucas possibilidades de cura.

Palavras-chave: DNA, RNA, Viroses.

**ABSTRACT:** This chapter presents the main molecular structures that constitute viruses, both DNA and RNA viruses. The information present in this manuscript becomes relevant as it facilitates the understanding of how these pathogenic agents act as an obligate intracellular parasite and, in turn, trigger various diseases that are difficult to treat and some with few possibilities of cure.

Keywords: DNA, RNA, Viruses.

## **APRESENTAÇÃO**

Os vírus são constituídos principalmente por materiais genéticos (DNA, RNA ou ambos) envoltos por camada de proteínas. Alguns não são nocivos ao homem, como os vírus de plantas, e outros são prejudiciais, causando patologias diversas de espécie para espécie. Cabe salientar que os vírus se diferenciam das bactérias, por não possuírem células, isso faz com que eles se tornem parasitas obrigatórios. Essa interação faz com que haja mutações genéticas com frequência, dificultando o controle de várias doenças. Esse capítulo tem por objetivo apresentar as estruturas moleculares que compõem os diferentes tipos de vírus, facilitando a compreensão da patogenicidade das diferentes doenças apresentadas neste livro.

## **ESTRUTURAS MOLECULARES DOS VÍRUS**

Os vírus são entidades intracelulares obrigatórias que não são consideradas células, pois não possuem estruturas celulares como membranas celulares, citoplasma e organelas. Em vez disso, eles têm uma estrutura muito mais simples, consistindo em um genoma de ácido nucleico (DNA ou RNA) envolto em uma cápsula proteica chamada capsídeo, formando assim a partícula viral chamada de vírion. Uma característica importante é o genoma viral, que pode ser constituído por DNA ou RNA. Exceto pelo Mimivírus (família: Mimiviridae), que foi descoberto em 2003 por pesquisadores da Universidade de Marseille, França, e possui ambos os ácidos nucleicos em seu genoma (DNA e RNA). (ORZALLI; KNIPE, 2015; WEITZMAN, FRADET-TURCOTTE, 2018).

O ácido nucleico contém os genes que são responsáveis por codificar proteínas com composição química bem definida, capazes de induzir respostas imunológicas específicas. Essa especificidade é uma das características únicas dos vírus, pois, quando ocorre uma infecção viral, nosso sistema imunológico produz anticorpos específicos, que podem ser detectados através do diagnóstico sorológico (WEITZMAN, FRADET-TURCOTTE, 2018).

As características físico-químicas dos vírus possibilitam a sua infecção ao interagirem com receptores de membrana específicos

presentes nas células hospedeiras. O tropismo celular do vírus determina o tipo de doença que ele pode causar. Conseqüentemente, a interação entre o vírus e o hospedeiro é de extrema importância para diversos aspectos das doenças virais, incluindo a sua transmissão e a capacidade de evadir as defesas do hospedeiro. Em alguns casos, uma resposta imunológica excessiva por parte do hospedeiro pode contribuir para causar danos adicionais e agravar a enfermidade (RAO; FEISS, 2015).

O genoma viral é responsável por codificar todas as informações necessárias para a replicação do vírus e para a produção das proteínas virais essenciais para a infecção e montagem das novas partículas virais. Quando um vírion encontra uma célula hospedeira adequada, ele se liga à superfície da célula e, em seguida, penetra nela, liberando seu material genético no interior da célula hospedeira. Uma vez dentro da célula hospedeira, o genoma viral usa a maquinaria celular da própria célula para se replicar e produzir novas partículas virais. Essas partículas recém-formadas podem, então, infectar células vizinhas ou se espalhar para outras partes do organismo hospedeiro, perpetuando o ciclo de infecção e replicação viral (YE *et al.*, 2021).

É importante notar que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, o que significa que eles dependem inteiramente das células hospedeiras para completar seu ciclo de vida e replicação. Essa dependência é o que torna os vírus incapazes de se replicarem fora de uma célula hospedeira a menos que sejam infectados em um organismo adequado. Os genomas virais diferem dos genomas das células, pois podem ser compostos por DNA ou RNA e podem ser classificados em fita simples ou dupla-fita. Alguns vírus incomuns possuem tanto DNA quanto RNA como seu material genético em diferentes estágios de seu ciclo de replicação. Os genomas virais podem ser lineares ou circulares, e os de fita simples podem ser de senso positivo ou senso negativo, dependendo de sua sequência de bases. A classificação dos vírus é baseada em seus hospedeiros e na estrutura de seus genomas (FAIRMAN; LEVER; KENYON, 2021).

Os vírions, como são chamados quando estão fora da célula hospedeira, exibem uma diversidade estrutural considerável, variando significativamente em tamanho, forma e composição química. O ácido nucleico viral está sempre envolvido por uma camada proteica chamada

capsídeo, que é composta por várias moléculas proteicas individuais chamadas capsômeros. Os capsômeros se organizam em padrões precisos e repetitivos em torno do ácido nucleico, constituindo a estrutura do vírus. Devido ao tamanho limitado do genoma viral em muitos casos, os vírus são capazes de codificar apenas um número limitado de proteínas virais (FERRERO; FERRER-ORTA; VERDAGUER, 2018 ,CROSS *et al.*, 2019).

## ESTRUTURAS MOLECULARES DOS VÍRUS DNA

As estruturas moleculares dos vírus formados por DNA são fundamentais para entender a biologia desses agentes infecciosos e como eles interagem com as células hospedeiras. Abaixo estão as principais características das estruturas moleculares dos vírus DNA (quadro.1)

**Quadro 1:** Estruturas moleculares que compõem os vírus com DNA.

<b>Genoma viral</b>	É composto por moléculas de DNA, que podem ser de fita dupla (dsDNA) ou fita simples (ssDNA), dependendo do tipo de vírus. Contém todas as informações genéticas necessárias para a replicação viral e codifica proteínas virais essenciais para o ciclo de vida do vírus.
<b>Capsídeo</b>	É a estrutura proteica que envolve e protege o material genético do vírus. Pode ser construído a partir de subunidades proteicas chamadas capsômeros, que se organizam em padrões específicos, proporcionando diferentes formas e simetrias aos vírus.
<b>Envelope viral</b>	Alguns vírus DNA têm um envelope lipídico que envolve o capsídeo. O envelope é derivado das membranas celulares das células hospedeiras e pode conter proteínas virais que desempenham papéis importantes na infecção.
<b>Proteínas virais</b>	O genoma viral codifica várias proteínas que são essenciais para o ciclo de replicação do vírus. Essas proteínas incluem enzimas envolvidas na replicação e transcrição do DNA viral, proteínas estruturais para a montagem das partículas virais e proteínas que ajudam na interação com a célula hospedeira.

Fonte: adaptado de ALBERTS *et al.*, 2017.

É importante notar que a estrutura molecular dos vírus DNA pode variar significativamente entre diferentes tipos de vírus. Cada vírus possui adaptações moleculares específicas que lhe permitem infectar células

hospedeiras e se replicar de forma eficiente. (RACANIELLO *et al.*, 2015). As informações genéticas do vírus são armazenadas em unidades discretas chamadas genes, que são sequências específicas de nucleotídeos no DNA viral. Cada gene codifica uma ou mais proteínas com funções específicas. A organização e o tamanho do genoma viral podem variar consideravelmente entre os diferentes tipos de vírus DNA, desde vírus com genomas relativamente pequenos e poucos genes até vírus com genomas maiores e mais complexos. A replicação do genoma viral ocorre dentro da célula hospedeira, onde o vírus utiliza as enzimas e a maquinaria celular da célula para sintetizar novas cópias do DNA viral. Essa replicação é um processo fundamental para a propagação do vírus e a produção de novas partículas virais capazes de infectar outras células hospedeiras (FIELDS, 2007).

O conhecimento detalhado do genoma viral é essencial para entender a biologia dos vírus DNA, como eles interagem com as células hospedeiras, como ocorre a replicação viral e como o sistema imunológico responde à infecção. Essas informações são cruciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de prevenção contra infecções virais. O estudo do genoma viral também desempenha um papel importante na pesquisa médica e biotecnológica, incluindo o desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais (FIELDS, 2007).

O **capsídeo** é a camada proteica que envolve e protege o material genético (DNA ou RNA) dos vírus. É responsável por conferir a forma e a estrutura aos vírions, que são as partículas infecciosas do vírus. O capsídeo é composto por uma série de subunidades proteicas repetidas, chamadas capsômeros, que se organizam em padrões específicos, determinando a simetria do vírus (RACANIELLO *et al.*, 2015.) Existem dois principais tipos de simetria encontrados nos vírus DNA em relação ao capsídeo: a simetria helicoidal e a simetria icosaédrica conforme disposto no quadro 2.

**Quadro 2:** Estruturas moleculares que formam capsídeos em vírus.

<b>Simetria Helicoidal</b>	Os vírus com simetria helicoidal têm uma estrutura que lembra uma hélice. O capsídeo é construído com subunidades proteicas organizadas em uma espiral em torno do genoma viral, formando um cilindro alongado. O comprimento do vírion helicoidal é determinado pelo comprimento do ácido nucleico viral, enquanto a
----------------------------	---

	largura é determinada pelo tamanho e empacotamento das subunidades proteicas. Um exemplo de vírus com simetria helicoidal é o TMV (Vírus do Mosaico do Tabaco)
<b><u>Simetria Icosaédrica</u></b>	Os vírus com simetria icosaédrica têm uma forma aproximadamente esférica e são compostos por subunidades proteicas organizadas em um icosaedro, que é uma figura geométrica com 20 faces triangulares e 12 vértices. A simetria icosaédrica é altamente eficiente na construção de um invólucro fechado, pois utiliza o menor número de subunidades para formá-lo. Um exemplo de vírus com simetria icosaédrica é o vírus herpes simplex

Fonte: Adaptado de RACANIELLO *et al.*, 2015.

Além disso, alguns vírus DNA podem possuir um envelope lipídico ao redor do capsídeo. Esse envelope é derivado da membrana celular da célula hospedeira durante o processo de liberação do vírus e pode conter proteínas virais importantes para a interação com células hospedeiras. A estrutura do capsídeo é crucial para a estabilidade e a infectividade do vírus. Ele protege o material genético do vírus contra as condições adversas do ambiente externo e também facilita a ligação e a entrada do vírus em células hospedeiras durante o processo de infecção. O estudo detalhado do capsídeo é importante para entender a patogênese viral, bem como para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e de diagnóstico direcionadas a essa importante estrutura viral (RACANIELLO *et al.*, 2015).

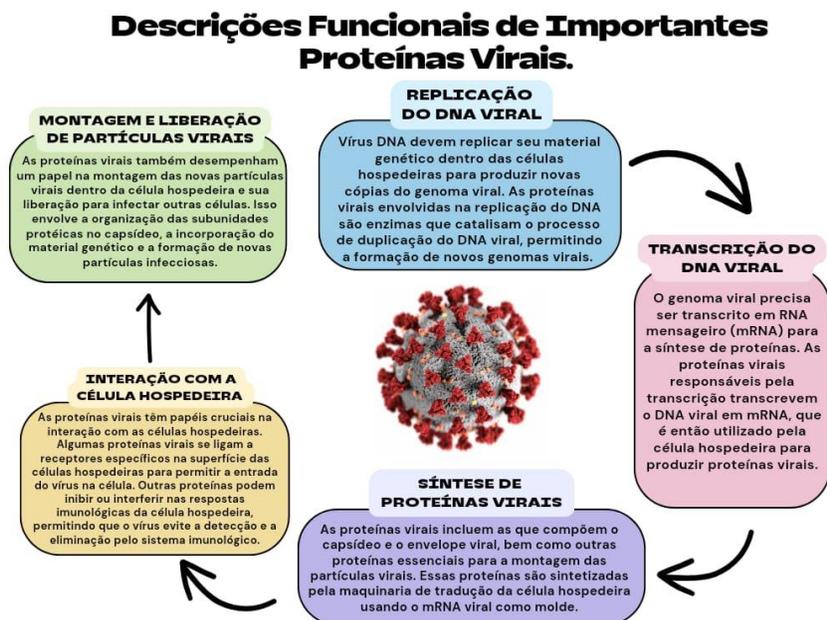
O **envelope viral** é uma camada lipídica que envolve o capsídeo de alguns vírus. Essa estrutura é derivada da membrana da célula hospedeira durante o processo de liberação dos vírus da célula infectada. O envelope é composto principalmente por lipídios (moléculas de gordura), que são adquiridos da membrana da célula hospedeira quando o vírus sai da célula hospedeira recém-infectada. Nem todos os vírus DNA possuem envelope viral. A presença ou ausência do envelope depende do vírus específico e do tipo de célula hospedeira que o vírus infecta. Alguns exemplos de vírus DNA que possuem envelope incluem o vírus herpes simplex, o vírus da varicela-zoster e o vírus da hepatite B (FIELDS *et al.*, 2007).

O envelope viral é uma parte importante da estrutura do vírus e desempenha papéis cruciais no ciclo de infecção viral, tais como: Reconhecimento da célula hospedeira; Proteção e transporte do vírus

e Evasão do sistema imunológico: É importante ressaltar que o envelope viral é uma característica específica de certos vírus, e a presença do envelope pode afetar a transmissão, a patogenicidade e a resposta imunológica induzida pelo vírus. A estrutura do envelope viral também é um alvo importante para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos antivirais, visando bloquear a entrada do vírus nas células hospedeiras ou interromper sua liberação e disseminação no organismo (FIELDS *et al.*, 2007).

As **proteínas virais** desempenham papéis fundamentais no ciclo de vida dos vírus DNA. Elas são codificadas pelo genoma viral e são produzidas dentro das células hospedeiras após a infecção. Essas proteínas são responsáveis por diversas funções críticas que garantem a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células hospedeiras. A Fig. 1 apresenta funções mais importantes das proteínas virais.

**Figura 1:** Descrições funcionais de importantes proteínas virais.



Fonte: Adaptado de RACANIELLO *et al.*, 2015.

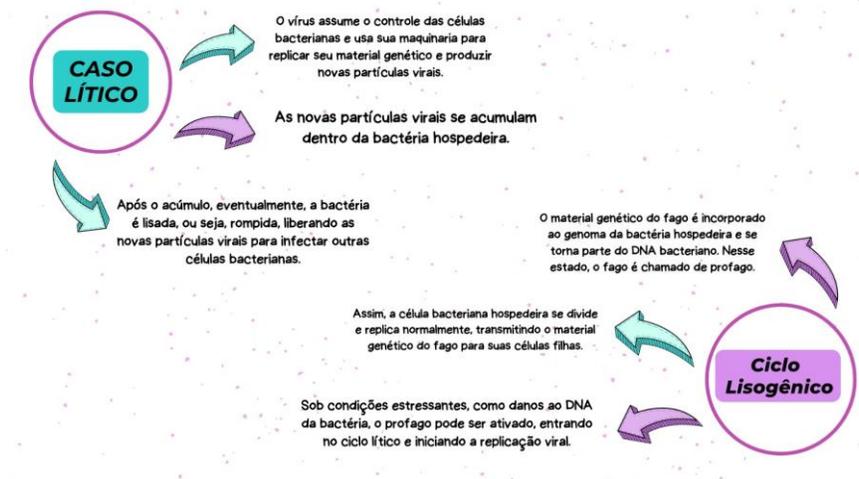
As proteínas virais são altamente específicas para cada tipo de vírus e desempenham funções essenciais para o ciclo de vida viral. O estudo

detalhado dessas proteínas é importante para entender a patogênese viral, bem como para o desenvolvimento de terapias antivirais que visem inibir a função das proteínas virais e, assim, combater as infecções causadas por vírus DNA. (RACANIELLO *et al.*, 2015).

## OS VÍRUS BATIZADOS COMO BACTERIÓFAGOS

Os bacteriófagos são vírus que possuem como hospedeiros as bactérias. Eles têm uma estrutura única, composta por uma cabeça icosaédrica que contém o material genético do vírus e uma cauda helicoidal que é usada para se ligar e penetrar na parede celular bacteriana. Alguns bacteriófagos também possuem um envoltório, que é uma membrana lipídica que envolve o capsídeo. O ciclo de vida dos bacteriófagos começa com a adsorção, onde a cauda do fago se liga a receptores específicos na superfície da bactéria hospedeira. Após a adsorção, o fago injeta seu material genético na bactéria, deixando o capsídeo do lado de fora. O material genético do fago assume o controle das maquinarias da célula bacteriana para iniciar a replicação viral. Existem dois principais tipos de ciclo de vida dos bacteriófagos: o ciclo lítico e o ciclo lisogênico que estão descritos na Fig. 2.

**Figura 2:** Descrição do ciclo de vida dos bacteriófagos: o ciclo lítico e o ciclo lisogênico



Fonte: Adaptado de FIELDS *et al.*, 2007.

Os bacteriófagos desempenham um papel importante na ecologia bacteriana, regulando as populações bacterianas em ecossistemas naturais. Eles também têm aplicações significativas na biotecnologia e na medicina. Por exemplo, os bacteriófagos podem ser usados em terapias conhecidas como fagoterapia, que visa tratar infecções bacterianas resistentes a antibióticos. Os bacteriófagos têm sido uma ferramenta valiosa na pesquisa em biologia molecular e genética, além de serem essenciais para a nossa compreensão da relação entre vírus e seus hospedeiros bacterianos (FIELDS *et al.*, 2007).

## **ESTRUTURAS MOLECULARES DOS VÍRUS RNA**

Os vírus RNA são caracterizados por possuírem como material genético o ácido ribonucleico (RNA). Suas estruturas moleculares variam dependendo do tipo de vírus e de suas características específicas (ALBERTS *et al.*, 2017). Cabe salientar que as estruturas **Genoma de RNA; Capsídeo, Envelope lipídico (em alguns vírus); Proteínas Virais (estruturais e não estruturais)** são semelhantes às dos Vírus DNA, descritos no quadro 1. As **Replicase viral** são enzimas vitais para os vírus RNA, pois é responsável por copiar o genoma viral de RNA e produzir novas cópias do RNA viral durante o ciclo de replicação. **Elementos de regulação e estruturas secundárias do RNA:** O genoma viral de RNA pode conter elementos de regulação que controlam a expressão dos genes virais e estruturas secundárias que desempenham papéis importantes na replicação e na interação com as proteínas virais. **Elementos de ligação e entrada celular:** Alguns vírus RNA possuem estruturas moleculares específicas em sua superfície que permitem a ligação a receptores celulares na célula hospedeira, facilitando sua entrada e infecção.

Vale ressaltar que os vírus RNA são um grupo diverso de vírus com características distintas, e cada tipo de vírus pode apresentar suas próprias variações e estruturas moleculares específicas. O conhecimento dessas estruturas é fundamental para entender a patogênese viral e desenvolver terapias antivirais eficazes (NEWBURN; WHITE, 2019).

A **Transmissão Viral** refere-se ao processo pelo qual os vírus são transferidos de um hospedeiro infectado para um hospedeiro suscetível.

Esse processo é fundamental para a propagação e disseminação das infecções virais e pode ocorrer de várias maneiras, dependendo do tipo de vírus e suas características específicas. Existem diferentes vias de transmissão viral, incluindo: (RACANIELLO *et al.*, 2015).

1. Transmissão Respiratória: Muitos vírus RNA são transmitidos através das vias respiratórias, sendo liberados em gotículas respiratórias quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou respira. Hospedeiros suscetíveis podem ser infectados ao inalarem essas partículas virais contendo os vírus RNA.

2. Transmissão por Contato: A transmissão viral também pode ocorrer por contato direto com fluidos corporais de uma pessoa infectada, como sangue, saliva, secreções nasais ou lágrimas, que podem conter os vírus RNA.

3. Transmissão por Veiculação por Vetores: Alguns vírus RNA são transmitidos por vetores, como mosquitos e carrapatos, que atuam como portadores do vírus e o transmitem para o hospedeiro humano através de suas picadas.

4. Transmissão Vertical: Alguns vírus RNA podem ser transmitidos verticalmente, ou seja, de mãe para filho durante a gestação, parto ou amamentação.

5. Transmissão por Alimentos e Água: Alguns vírus RNA podem ser transmitidos através de alimentos ou água contaminados com partículas virais.

6. Transmissão Sexual: Alguns vírus RNA podem ser transmitidos por meio do contato sexual com uma pessoa infectada.

7. Transmissão por Fômites: Fômites são objetos inanimados, como maçanetas, corrimãos ou superfícies tocadas por uma pessoa infectada e que podem conter partículas virais. O contato com esses fômites pode levar à transmissão do vírus para um hospedeiro suscetível.

## **VÍRUS COMO PARASITAS INTRACELULARES OBRIGATÓRIOS**

Os vírus ganham vantagem em relação aos seus hospedeiros. Por usar mecanismos de transmissão genética com os dois tipos de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) e pelos genes evoluíram muito mais rápido que seus

hospedeiros celulares. Dessa forma, entender a intracelularidade dos vírus é uma forma de entender sua evolução do ponto de vista genético para sua sobrevivência no mundo. A teoria de redução genética dos vírus defende que estes seres perderam alguns dos genes e tornam-se parasitas intracelulares obrigatórios. (SANTOS *et. al*, 2015; HOENEN, 2022).

Intracelularidade do vírus é devido a dependência destes em relação aos mecanismos de síntese dos outros seres, isto é, acabam por se tornar espécie de parasita intracelular obrigatório. Outras espécies têm adotado o habitat intracelular ou extracelular como forma de sobrevivência. Enquanto os parasitas intracelulares não virais depende de nutrientes pertencentes a própria célula hospedeira, os macroparasitas são geralmente extracelulares, necessitando da ingestão e digestão das células hospedeiras ou de fluidos teciduais ou do conteúdo intestinal dessas (GOERING *et al*, 2020).

Com isso, o mecanismo de defesa humana contra os vírus encontra dificuldade quando comparados em relação a parasitas extracelulares, uma vez que quando dentro das células, são protegidos de anticorpos. Ademais, esse fator é um adendo na atividade-alvo de medicações e da defesa do hospedeiro no combate viral, visto que os mecanismos de ação ou agente citotóxicos podem destruir tanto os vírus como as células. Portanto, dificultam a eliminação desses parasitas no corpo diante de uma infecção. Por exemplo, uma variedade de patógenos virais, bacterianos e protozoários vive no interior dos macrófagos, e diversos vírus (incluindo o vírus da imunodeficiência humana, o HIV) são específicos para os linfócitos (SANTOS *et. al*, 2015).

Além disso, o acesso aos nutrientes e ao material genético das células possibilita uma grande vantagem viral. Entretanto, os vírus não são a todo momento intracelular, a replicação deve haver entre células, o que de forma inevitável expõe o parasita ao ambiente extracelular. O hospedeiro, por outro lado, neste momento tem a possibilidade de controlar a infecção através de mecanismos de defesa como fagocitose, anticorpos e complemento. No entanto, a transmissão entre as células pode envolver destruição da célula inicialmente infectada e, assim, contribuir para o dano tecidual e para a patologia geral do hospedeiro (GOERING *et al*, 2020).

## **AS VACINAS VIRAIS**

Conhecidas como o principal meio de prevenção primária, as vacinas são a forma mais eficiente de evitar doenças infectocontagiosas. A palavra vacina, que tem origem em latim, significa: “*vinda da vaca*” em homenagem à primeira inoculação intencional conhecida, capaz de promover anticorpos. Se tratando de vacinas virais podemos classificá-las como: *atenuadas, inativadas ou ainda de subunidades*. Sendo respectivamente, as com agentes infecciosos vivos, porém enfraquecidos, e as demais com agentes mortos ou apenas partículas deles. Essas vacinas são compostas de antígenos que têm como função estimular o sistema imune a produzir anticorpos para proteção contra alguma doença, sem que haja o estabelecimento da patologia em si (FIOCRUZ, 2022).

## **TIPOS DE VACINAS**

A vacina atenuada contém o vírus em sua forma ainda ativa, porém o mesmo passa por um processo para a redução de sua virulência, reduzindo a capacidade de desenvolvimento da doença. São exemplos de vacinas de vírus atenuados: rubéola, sarampo, caxumba, febre amarela, varicela e poliomielite oral - VOP). A obtenção de vacinas vivas pode ser por meios de cultivo para a produção de vírus atenuados consiste em cultivando vírus patogênicos em culturas celulares *in vitro*, ou em ovos embrionados (como no caso da vacina de febre amarela), gerando infecções em sequência até se conseguir cepas virais atenuadas, com menor virulência, e menor capacidade de desenvolver a doença devido às mutações genéticas que diminuem sua patogenicidade. Em relação às outras, as vacinas vivas apresentam algumas vantagens. Como uma resposta imune duradoura, devido ao desenvolvimento da imunidade contra a partícula vacinal íntegra. E por sua vez as vacinas vivas, também tem um menor custo para sua produção. No caso da varíola e poliomielite como exemplo, essas vacinas foram utilizadas em larga escala, chegando a erradicar a doença da sociedade. (STEPHENS, 2022).

Porém elas possuem suas desvantagens como a possibilidade da multiplicação no hospedeiro, por motivos diversos, e por isso não podem ser ofertadas a aqueles que não são imunocompetentes. Pois quando

aplicado no corpo de um indivíduo, o vírus mesmo atenuado ainda é capaz de se replicar, em menor velocidade, de forma que dê tempo ao sistema imune do hospedeiro gerar uma resposta adequada. Quando eficiente, esta resposta leva à produção de células linfócitos B e T que são células de memória e guardam informações necessárias para o combate ao microrganismo. Por sua vez, a vacina inativada é produzida por agentes químicos ou físicos que inativam o vírus. Já as vacinas de subunidades usam partículas do vírus. Então quando colocadas em contato com o hospedeiro ajudam a gerar reações imunes devido a ensinar o organismo a reconhecer fragmentos de um certo microrganismo. E por isso não tem o risco de causar infecção, mesmo em indivíduos imunocomprometidos. São exemplos de vacinas inativadas: poliomielite injetável (VIP), hepatite A, gripe e raiva. As vacinas inativadas então são incapazes de provocar sintomas de uma doença, e estimulam o sistema imune em parte, por isso tendem a ter esquemas vacinais multidoses. (STEPHENS, 2022)

## REFERÊNCIAS

- ALBERTS, Bruce. **Molecular biology of the cell**. Garland science, 2017.
- CROSS ST; MICHALSKI D; MILLER MR; WILUSZ J. **RNA regulatory processes in RNA virus biology**. Wiley Interdiscip. Rev RNA. Sep;10(5):e1536. DOI 10.1002/wrna.1536. 2019. <https://wires.onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- DUARTE, Ana. **Entenda como funciona a produção de uma vacina em 5 passos**. Escola de Ciências da Saúde e da Vida da PUCRS, 2021. Disponível em: <<https://www.pucrs.br/blog/entenda-como-funciona-a-producao-de-uma-vacina-em-5-passos/>>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- FAIRMAN CW; LEVER AML; KENYON JC. **Evaluating RNA Structural Flexibility: Viruses Lead the Way**. Viruses. Oct 22;13(11):2130. DOI 10.3390/v13112130. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624864/>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- FERRERO D; FERRER-ORTA C; VERDAGUER N. **Viral RNA-Dependent RNA Polymerases: A Structural Overview**. Subcell Biochem.; 88:39-71. DOI 10.1007/978-981-10-8456-0\_3. 2018.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900492/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

FIELDS, Bernard N. **Fields virology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. FIOCRUZ: VACINAS VIRAIS. Fundação Oswaldo Cruz, 2022. Disponível em: [https://books.google.com.br/books/about/Fields\\_Virology.html?id=rcTMngEACAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.br/books/about/Fields_Virology.html?id=rcTMngEACAAJ&redir_esc=y). Acesso em: 20 jul. 2023.

GOERING, R. V; et al. **Mims microbiologia médica e imunologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

HOENEN T; GROSETH A. **Virus-Host Cell Interactions**. *Cells*.;11(5):804. 2022.

NEWBURN LR; WHITE KA. **Trans-Acting RNA-RNA Interactions in Segmented RNA Viruses**. *Viruses*. Aug 14;11(8):751. DOI 10.3390/v11080751. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416187/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ORZALLI MH; KNIFE DM. **Cellular sensing of viral DNA and viral evasion mechanisms**. *Annu Rev Microbiol.*; 2014;68:477-92. DOI: 10.1146/annurev-micro-091313-103409. Epub 2014 Jun 16. PMID: 25002095; PMCID: PMC4348004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002095/>. Acesso em: 15 JUL. 2023.

RACANIELLO, Vincent R. et al. **Principles of virology**. John Wiley & Sons, 2015.4th Edition, 2 Vol set. arca:/13960/t0gt9g38t. 600p.

RAO VB; FEISS M. **Mechanisms of DNA Packaging by Large Double-Stranded DNA Viruses**. *Annu Rev Virol*. 2015 Nov;2(1):351-78. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-055212. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26958920; PMCID: PMC4785836. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26958920/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira; ROMANOS, Maria Teresa Villela; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia Humana**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHATZMAYR, Hermann G. **Novas perspectivas em vacinas virais**. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Virologia. Brasil: Rio de Janeiro, julho, 2003.

STEPHENS, Paulo R. S. et al. **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde**. V. 4. FIOCRUZ. 2022.

WEITZMAN MD., FRADET-TURCOTTE A. **Virus DNA Replication and the Host DNA Damage Response.** *Annu Rev Virol.* 2018 Sep 29;5(1):141-164. DOI: 10.1146/annurev-virology-092917-043534. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29996066; PMCID: PMC6462412 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996066/>. Acesso em: 22 JUL. 2023.

YE L; AMBI UB., OLGUIN-NAVA M; Gribling-Burrer AS., AHMAD S; BOHN P; WEBER MM; SMYTH RP. **RNA Structures and Their Role in Selective Genome Packaging.** *Viruses.* Sep 8;13(9):1788. DOI: 10.3390/v13091788. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578369/> . Acesso em: 14 jul. 2023.



## CITOMEGALOVIRUS NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

Márcio Miranda Brito

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3276705376323662>  
<https://orcid.org/0000-0002-6417-1744>

Danúbia Fernandes de Sousa

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3385385039324020>  
<https://orcid.org/0009-0003-1632-9644>

Karolinne Couto de Oliveira

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/1640681118249551>  
<https://orcid.org/0009-0007-1186-919X>

Israel Santos de Macêdo

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/3502050886519329>  
<https://orcid.org/0009-0006-8822-9185>

Murilo Araujo Cancelier

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0205981421974534>  
<https://orcid.org/0009-0006-1269-4048>

Sara Alves Nunes de Abreu

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/1586879692756623>,  
<https://orcid.org/0009-0000-6711-5505>

**RESUMO:** OBJETIVO: Analisar a prevalência e o impacto clínico do citomegalovírus (CMV) em pacientes pediátricos. Compreender esses aspectos é essencial para desenvolver estratégias de prevenção e intervenção efetivas. METODOLOGIA: foi realizada uma revisão literária com livros e artigos das principais bases de dados como PubMed e SciELO. RESULTADOS: A infecção pelo CMV em recém-nascidos e crianças pode resultar em sintomas clínicos

moderados a graves, incluindo febre persistente, comprometimento hepático e manifestações neurológicas. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce e monitoramento cuidadoso da infecção por CMV em pacientes pediátricos é de extrema importância, visando reduzir complicações e melhorar o prognóstico. **Palavras-chave:** Citomegalovírus; Infecção; Pediatria.

**ABSTRACT:** **OBJECTIVE:** To analyze the prevalence and clinical impact of cytomegalovirus (CMV) in pediatric patients. Understanding these aspects is essential to develop effective prevention and intervention strategies. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted with books and articles from major databases such as PubMed and SciELO. **RESULTS:** CMV infection in newborns and children can result in moderate to severe clinical symptoms, including persistent fever, liver impairment and neurological manifestations. **CONCLUSION:** Early diagnosis and careful monitoring of CMV infection in pediatric patients is of utmost importance in order to reduce complications and improve prognosis.

**Keywords:** Cytomegalovirus; Infection; Pediatrics.

## INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como herpesvírus humano do tipo 5 (HHV-5), está presente em todas as regiões do mundo onde foi pesquisado, com prevalência variando de acordo às condições socioeconômicas locais, é considerado um dos principais patógenos que afetam o ser humano (YAMAMOTO, 1999).

Em 1932, foram descritos 25 casos de uma infecção congênita caracterizada por petéquias, hepatoesplenomegalia e calcificação intracerebral onde estavam presentes as células grandes de núcleo excêntrico, rodeado por um halo claro e com inclusões intranucleares demonstraram a presença destas células em glândulas salivares em 15% de crianças autopsiadas que morreram por diversas causas, sugerindo primeiramente que a existência destas células era relativamente frequente (DE MATOS, 2011).

Em 1950, Wyatt e colaboradores denominaram de “Doença de Inclusão Citomegálica Generalizada” com sigla “CID” em inglês, para os casos onde as células fossem detectadas e houvesse lesão tecidual. O agente etiológico da

CID só viria a ser determinado em 1957, quando Thomas H. Weller isolou o vírus causador da CID em um neonato com suspeita de toxoplasmose. Weller então sugeriu a denominação de Citomegalovírus, em função da alteração celular (citomegalia) induzida pela infecção viral, nomenclatura que permanece até hoje. (DE MATOS, 2011).

O espectro de suas manifestações clínicas é extremamente amplo, podendo causar infecções congênicas e perinatais, infecções adquiridas na infância e na idade adulta. Sua expressão clínica parece depender do estado imunitário do hospedeiro (DE MATOS, 2011).

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura do tipo descritivo-exploratória, sobre os riscos e complicações da infecção pelo citomegalovírus (CMV), bem como investigar sobre os possíveis cuidados paliativos que devem ser tomados, como o diagnóstico precoce e tratamento.

Este estudo obteve informações dos principais banco de dados utilizados, como SciELO, Google Acadêmico, PubMed e Periódicos/ CAPES, além de informações disponíveis em livros especializados em infectologia e pediatria, bem como informações do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Organização Mundial da Saúde (OMS).

Depois de severas pesquisas, foram selecionados 26 estudos que mais se aproximavam da temática abordada neste trabalho para serem analisadas, que são distribuídos em artigos, monografias, livros, dissertações de mestrado e teses de doutorado.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Etiologia**

Sobre a etiologia, o citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus humano (HHV-5), pertence à família Beta-Herpesviridae, subfamília Betaherpesvirinae, gênero Citomegalovírus, assim como o vírus da

varicela-zoster, o Epstein-barr. o HHV-8 (vírus associado ao Sarcoma de Kaposi), e sub família  $\beta$ -Herpesviridae.(DE MATOS, 2011).

Tem um genoma constituído de DNA que se encontra no interior de um capsídeo protéico icosaédrico, com 162 capsômeros, o qual é rodeado por uma camada amorfa de proteínas, chamada tegumento e envolvido por uma bicamada lipídica, onde se encontram as glicoproteínas virais. O capsídeo é montado inicialmente com a formação de um cadafalso interno de proteínas, seguido pela clivagem proteolítica, remoção do cadafalso e empacotamento do genoma viral no núcleo (DE MATOS, 2011).

É um vírus bastante termolábil, com vida-média a 37°C de apenas 45 minutos, que pode ser facilmente inativado por fatores físico-químicos. Uma característica peculiar desse vírus é a sua capacidade de latência, após uma infecção primária, geralmente assintomática, o vírus não é eliminado do organismo e, como os outros herpesvírus, permanece ali de forma latente, e sua viremia se mantém em níveis reduzidos. Em diferentes circunstâncias, ele pode ser reativado (JUNQUEIRA, 2008).

O único reservatório para a transmissão dos CMV em humanos é o próprio homem. Existem outras cepas encontradas em camundongos, cobaias e macacos, porém são espécie-específicos, que não infectam o homem. (VERONESI, 2021).

## **Fisiopatologia**

No contato do vírus com o hospedeiro, o mesmo produz estratégias para limitar a ação do sistema imunológico. O comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro se dá através da expressão de fatores que silenciam a resposta imune (ex. receptores de Fc de imunoglobulinas), ampliando o período disponível para a replicação. A replicação depende dos produtos genéticos da célula hospedeira trabalhando em conjunto com as funções virais e leva a uma dramática desregulação da expressão do ciclo genético da célula (DE MATOS, 2011).

O genoma do CMV codifica muitos produtos gênicos que interagem nas vias de processamento do antígeno viral, restringindo sua apresentação via MHC I/II. Nos tecidos específicos a vigilância

imunológica é menos intensa (ex. glândulas salivares, onde as células não expressam MHC-I suficientes para mediar a eliminação do vírus através das células TCD8+) (DE MATOS, 2011).

A replicação dura aproximadamente 24 horas e segue uma cascata de eventos. Esse processo causa mudanças na forma da célula hospedeira, metabolismo e transcrição genética, componentes essenciais para uma replicação eficiente. É dividido por fases: são três fases. Nas primeiras 4 horas há produção de proteínas regulatórias, após, na segunda fase que se dá nas próximas 8 horas há a produção da DNA polimerase viral e na terceira fase, com duração de 12 horas, ocorre a produção de proteínas estruturais e montagem de novos vírus. (JUNQUEIRA, 2008).

O DNA do CMV, após atacar a superfície celular da célula hospedeira, entra no seu núcleo e começa um processo de replicação, tendo como consequência a liberação de novos vírus no sangue e em outros líquidos e secreções do organismo (urina, saliva, esperma, secreções de cérvix uterina) (JUNQUEIRA, 2008).

Vários tipos de células podem albergar o CMV após a infecção, como: leucócitos, células precursoras mieloides, células endoteliais, epiteliais, neuronais, fibroblastos e hepatócitos (DE MATOS, 2011).

Para haver contaminação é necessário o contato íntimo com secreções biológicas, que atuam como vetores. A infecção primária pode ocorrer nos períodos pré-natal, perinatal ou pós-natal, por vias naturais ou iatrogênicas (DE MATOS, 2011).

Sabendo então que a transmissão pode ocorrer por exposição sexual, exposição de sangue ou tecido, pelo contato próximo, onde a soroconversão é bem descrita entre familiares e crianças em creches, os contatos provavelmente estão expostos ao vírus liberado do trato respiratório superior e da urina. A disseminação viral prolongada é muito mais comum em crianças do que em adultos imunocompetentes, transmissão perinatal, durante a viremia materna, durante a exposição a secreções no canal do parto ou pós-natal a partir do leite materno e que podem ser infectados também exposição ocupacional, dos trabalhadores susceptíveis, profissionais de saúde. Na infecção congênita, acredita-se que o mecanismo pelo qual o CMV atinge o feto seja a placenta, que funciona como porta de entrada e reservatório (DE MATOS, 2011).

O período de incubação, após a infecção, é de quatro a 12 semanas. Em um paciente imunocompetente, a maior parte do vírus é destruída (por células T citotóxicas específicas para CMV) e a infecção procede de forma assintomática. A presença desta infecção assintomática é baseada na detecção de CMV nos fluidos corporais, quando o antígeno já pode ser detectado, ou mais tarde o aparecimento de IgM-CMV. No entanto, em pacientes imunocomprometidos que não receberam os tratamentos adequados contra CMV, a infecção se torna sintomática e com possível envolvimento de órgãos (JUNQUEIRA, 2008).

## **Quadro clínico**

O quadro clínico da infecção por CMV, apresentado em crianças e lactentes, depende da idade e da imunidade do paciente, visto que, a grande maioria desses indivíduos infectados no período perinatal ou pós-natal são assintomáticos em até 90% dos casos. Entretanto, recém-nascidos (RN) prematuros, e/ou com distúrbio imunológico primários estão mais propensos a desenvolverem infecção sintomática grave e complicações (JOHNSON, 2023).

Infecção congênita: Cerca de metade dos neonatos infectados sintomáticos apresentam acometimento de múltiplos órgãos, particularmente do sistema nervoso central (SNC) e sistema reticuloendotelial, podendo apresentar ou não lesões oculares e auditivas. As manifestações clínicas são: hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, calcificações intracranianas periventriculares, microcefalia, perda de audição neurossensorial, coriorretinite, petéquias, icterícia ao nascer, tamanho pequeno para idade gestacional, prematuridade, sucção débil, pneumonia, letargia-hipotonia e convulsões. Vale mencionar que os achados clínicos podem ser semelhantes aos de outras infecções congênitas.

Os achados laboratoriais característicos relacionados ao CMV congênito incluem: transaminases hepáticas elevadas, trombocitopenia, bilirrubina sérica direta e indireta elevada, aumento de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo ser evidenciado também achados menos comuns como anemia hemolítica, linfopenia, neutropenia, linfocitose, trombocitose. Já a outra metade dos neonatos sintomáticos

manifestam apenas um ou outro desses sintomas variados associados (KABANI; ROSS, 2020).

Um dos achados mais frequentes é a hepatoesplenomegalia, presente em cerca de 60% dos casos sintomáticos, que em sua grande maioria é acompanhado de aumento moderado das enzimas hepáticas. A icterícia é vista especialmente às custas de bilirrubina direta e está presente em quase 70% dos casos (KABANI; ROSS, 2020).

Nos neonatos gravemente acometidos pela doença a mortalidade pode representar cerca de 30%, esse fato ocorre devido a insuficiência hepática, sangramento, coagulação intravascular disseminada e infecção bacteriana secundária (DEMMLER-HARRISON, 2023a; SILVA, 2022).

Infecção pós-natal precoce: Na sua grande maioria as crianças infectadas são assintomáticas com o período de infecção variando de 4 a 12 semanas.

Lactentes a termo: Quando apresentam sintomas são usualmente breves e incluem febre, sintomas gastrointestinais e hepáticos que comumente apresentam uma boa evolução em torno de dois a três meses (CARMONA; KAKKAR; GANTT, 2022).

Bebês prematuros: Sobretudo os com muito baixo peso ao nascer (< 1.500g), são suscetíveis a desenvolver a doença grave, que pode ser fatal se não diagnosticada no tempo correto e tratada adequadamente. Os mesmos podem apresentar uma síndrome similar à sepsse, ainda associada a hepatoesplenomegalia, hepatite, pneumonite, linfopenia, neutropenia e/ou trombocitopenia, podendo também estar relacionada à enterocolite necrosante e aumento do risco de desenvolver retinopatia grave da prematuridade. A infecção pode tornar-se aparente a partir das três semanas até os três a seis meses de vida (DEMMLER-HARRISON 2023b; VERONESI 2015).

## **Diagnóstico**

Para o diagnóstico adequado é considerável um alto índice de suspeição, já que as manifestações do CMV são versáteis e inespecíficas. O diagnóstico pode ser feito através de vários métodos, a depender do cenário específico em que a doença está sendo classificada.

Infecção congênita: O teste mais apropriado é o isolamento do vírus ou detecção de DNA viral na urina, ainda que possa ser isolado da saliva e de outros fluidos. O isolamento viral deve ser feito nas duas primeiras semanas de vida, para que se possa afirmar que a infecção é congênita já que, a excreção viral pode durar meses ou anos (CHIOPRIS *et al.*, 2020).

Infecção pós-natal precoce: É comprovado com teste positivo de CMV na urina (cultura ou reação em cadeia da polimerase [PCR]), sendo realizado após as três primeiras semanas de vida juntamente com teste negativo efetuado nas primeiras três semanas (para afastar infecção congênita) (CARMONA; KAKKAR; GANTT, 2022).

Lactentes a termo: É evidenciado por meio de exames sorológicos, como a detecção de imunoglobulina IgM específica para CMV e/ou um aumento de quatro vezes da IgG específica para CMV (CARMONA; KAKKAR; GANTT, 2022).

## **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da infecção congênita por CMV inclui outras infecções congênitas, sepse neonatal, distúrbios genéticos e metabólicos e exposição in utero a drogas e toxinas. Estudos virológicos e microbiológicos apropriados, análise cromossômica, estudos metabólicos, triagem de drogas e presença e padrão de calcificações na imagem de tomografia computadorizada (TC) do cérebro ajudarão na diferenciação entre essas possibilidades (DEMMLER-HARRISON, 2023).

Assim, o diagnóstico diferencial consiste em achados laboratoriais e de neuroimagem. As principais anormalidades laboratoriais encontradas associadas ao citomegalovírus congênito são alterações dos valores de:

- Transaminases hepáticas elevadas (50 a 83%);
- Trombocitopenia (48 a 77%);
- Bilirrubina sérica direta e indireta elevada (36 a 69%).

Além disso, outros sintomas menos comuns incluem anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, linfocitose ou reação leucemoide. Em recém-nascidos submetidos a punção lombar, a proteína do líquido cefalorraquidiano pode estar elevada (46% em uma série de casos) (DEMMLER-HARRISON, 2023b).

Em casos de anormalidades no fígado, o diagnóstico diferencial para os achados hepáticos associados à infecção congênita por CMV inclui: outras causas de hepatite viral (hepatite A, hepatite B, hepatite C, vírus Epstein-Barr, vírus herpes simplex, enterovírus, adenovírus); lesão isquêmica; trombose; doença hemolítica; atresia biliar e distúrbios genéticos e metabólicos que acometem o fígado (DEMMLER-HARRISON, 2023b).

Com relação ao uso dos principais exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada, ultrassonografia ou ressonância magnética, 70% dos pacientes com infecção congênita de CMV vão apresentar os seguintes achados neurológicos:

- Calcificações intracranianas, geralmente periventriculares (34 a 70%);
- Vasculopatia lenticulostriada (27 a 68%);
- Doença da substância branca (22 a 57%);
- Ventriculomegalia (10 a 53%);
- Anormalidades migratórias, incluindo polimicrogiria focal, paquigiria e lisencefalia (10 a 38%);
- Leucomalácia periventricular e anormalidades císticas (11%).

Outros achados menos comuns incluem:

- Atrofia cerebral;
- Septações e aderências ventriculares;
- Hipoplasia cerebelar e disgenesia do corpo caloso;
- Hepatomegalia;
- Esplenomegalia;
- Calcificações parenquimatosas;
- Ascite;
- Intestino hiperecogênico;
- Cardiomegalia;
- Derrame pericárdico;
- Placentomegalia;
- Placenta pequena;
- Oligoâmnio;
- Polidrâmnio.

O curso clínico e os testes virológicos apropriados distinguem o CMV dessas outras causas. Lactentes com CMV congênito e disfunção

hepática persistente ou hiperbilirrubinemia conjugada persistente devem ser avaliados para atresia biliar ou deficiência de alfa-1 antitripsina, pois o CMV pode coexistir com outros distúrbios da função hepática, apresentando um desafio diagnóstico (DEMMLER-HARRISON, 2023b).

Em infecções congênicas por CMV, o diagnóstico após a terceira semana requer uma combinação de exames clínicos e complementares, como avaliação neurológica para verificar acometimento do sistema nervoso central, auditiva e ocular, e acompanhado da exclusão de outras etiologias, pelo fato de RN infectados, em sua grande maioria, serem assintomáticos ou possuírem sintomas inespecíficos (NARDOZZA; FILHO, 2018).

Após a confirmação de infecção congênita de CMV em bebês, deve ser feita uma avaliação abrangente em bebês que pareçam assintomáticos ou com sintomas subclínicos, para investigar a suspeita de acometimento de órgãos. A avaliação inclui um exame físico (ectoscopia) e neurológico, além de testes laboratoriais, como: hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas, testes de função hepática, testes de função renal, estudos de coagulação em casos selecionados com doença hepática ou sepse viral (DEMMLER-HARRISON, 2023b).

Além disso, também deve ser avaliada a função auditiva e oftalmológica do bebê. A primeira deve ser feita por meio de teste do potencial evocado de tronco cerebral (BERA) no momento do diagnóstico, ainda no período neonatal e periodicamente, com 3, 6, 9, 12, 24, 30 e 36 meses de vida. Após essa idade, a avaliação pode ser semestral, até a idade escolar, podendo ser realizada por meio de BERA ou de audiometria condicionada (KLIEGMAN et al, 2018).

A avaliação oftalmológica por meio de fundoscopia ocular deve ser realizada no momento do diagnóstico, aos 12 meses e aos 5 anos de vida. O envolvimento ocular pode ocorrer em 10 a 20% das crianças sintomáticas, sendo muito raro em crianças assintomáticas. As anormalidades oculares mais frequentes incluem coriorretinite e atrofia do nervo óptico. Diferentemente do acometimento auditivo, a coriorretinite pelo CMV não é progressiva (KLIEGMAN et al, 2018).

## Complicações

Em primeira análise, em indivíduos sadios a infecção não causa sintomas significativos ou sinais de quadro viral leve. Entretanto, em imunocomprometidos, o CMV pode propiciar risco à vida, a saber com a ocorrência de pneumonia (TORTORA, 2017). Vale ressaltar que o CMV é a causa mais comum de infecção congênita, representando uma das principais etiologias de retardo mental e dano ao sistema auditivo com apresentações clínicas que podem ser assintomáticas ou de modo sintomático com variedade de sinais e sintomas, como hepatoesplenomegalia, icterícia, petéquias, anemia e trombocitopenia (GOMILA; LÓPEZ, 2008).

Não obstante, pode ocorrer complicações mediante a infecção perinatal, seja durante o trabalho de parto ou nas primeiras semanas de vida ou por meio transfusão sanguínea, com quadros de pneumonia intersticial, atipia linfocitária, exantema e linfadenopatia (YAMAMOTO; MUSSI-PINHATA; FIGUEIREDO, 1999).

Ademais, a complicação neurológica frequente observada configurou-se em calcificações intracranianas, anormalidade mais comum nos estudos neurorradiológicos realizados (CARVALHO, 1999).

Além disso, tem-se a síndrome de Guillain-Barré, que predispõe a paralisia flácida aguda, desencadeada após quadros de infecções primárias por CMV, principalmente no Brasil, como uma importante complicação (DOURADO *et al.*, 2021). Nesse sentido, as complicações cardiovasculares advindas pelo CMV são raras na comunidade médica, a saber, com registros de eventos cardíacos como a pericardite aguda ou miocardite devido à infecção, sendo incomum em pacientes imunocompetentes (LIMA, 2018).

Em imunocomprometidos, como os pacientes que convivem com o HIV, o CMV se torna um dos principais causadores de infecções oportunistas. A retinite representa cerca de 85% neste grupo, lesões ulceradas de esôfago e cólon podem estar acompanhadas, assim, caso não tratada pode evoluir de forma sistemática. Além disso, com relação à complicação neurológica mais identificada nesses pacientes é a polirradiculopatia lombossacra aguda (VERONESI; FOCACCIA, 2021).

## Tratamento

O tratamento do CMV é baseado na gravidade da infecção e na condição clínica do paciente. Geralmente, os pacientes com um sistema imunológico saudável não requerem tratamento específico, pois o corpo é capaz de controlar a infecção por si só. No entanto, pacientes com imunossupressão podem necessitar de intervenção terapêutica, e também deve-se monitorar aqueles com riscos para adquirirem a infecção, como em casos de transplantes (GRIFFITHS; STANTON; MCCARRELL *et al.*, 2011; BOECKH; LJUNGMAN, 2009).

Os antivirais são a principal abordagem no tratamento do CMV. Os medicamentos antivirais mais comuns utilizados incluem:

- Ganciclovir: É um análogo de nucleosídeo e é frequentemente usado para tratar infecções por CMV em pacientes imunocomprometidos ou transplantados.

- Valganciclovir: É um pró-fármaco do ganciclovir e é amplamente utilizado em casos de infecção por CMV em pacientes com AIDS e outros imunocomprometidos.

- Foscarnet: É um inibidor da DNA polimerase viral, geralmente usado em casos de resistência ao ganciclovir.

- Cidofovir: É um análogo de nucleosídeo que pode ser usado quando outros tratamentos falham.

Acerca do tratamento, destaca-se que existem vários medicamentos antivirais com atividade anti-CMV. Contudo, o valganciclovir é um pró-fármaco, do éster de valina do ganciclovir, que não existem dados para ser usado como profilaxia. Enquanto que o foscarnet está associado a toxicidade renal e por isso, deve-se avaliar sua indicação. Hodiernamente, a profilaxia intravenosa com ganciclovir parece ser a forma mais eficaz de prevenir a doença por CMV (BOECKH; LJUNGMAN, 2009).

Além disso, salienta-se que o ganciclovir e seu pró-fármaco valganciclovir são inibidores potentes contra a replicação do citomegalovírus. Ademais, pode-se pontuar duas estratégias para controlar a doença de órgão-alvo relacionada ao vírus, a saber: a profilaxia antiviral, na qual o medicamento é administrado rotineiramente desde o momento do transplante; e tratamento preventivo, no qual os pacientes são monitorados para detectar o vírus no sangue, diante disso, o

tratamento é iniciado assim que uma quantidade definida de carga viral é detectada (GRIFFITHS; STANTON; MCCARRELL *et al.*, 2011).

Por fim, os pacientes imunocomprometidos, como aqueles submetidos a transplantes de órgãos ou células hematopoiéticas, aqueles com infecção pelo HIV, pacientes sob quimioterapia e outros imunossuprimidos, têm maior risco de desenvolver infecção sintomática e doença grave causada pelo CMV. Nesses casos, o tratamento é geralmente necessário para evitar complicações graves, diante disso, o ganciclovir é apontado como tratamento mais efetivo para a sobrevida em pessoa soropositivo (EMERY, 2001).

É sempre importante que o tratamento para o CMV em pacientes imunocomprometidos seja supervisionado por um especialista em infectologia ou um médico especializado, e a escolha do medicamento e duração do tratamento dependerão da situação clínica de cada paciente e de sua resposta ao tratamento, sempre considerando as vantagens e desvantagens de cada terapia, além disso, deve-se considerar os novos estudos relacionados ao tratamento, visto que pode existir mudanças apresentando complicações ou riscos ao paciente (BOECKH; LJUNGMAN, 2009).

## **CONCLUSÃO**

Para evitar as possíveis consequências supracitadas, o diagnóstico precoce e o monitoramento cuidadoso da infecção por CMV em pacientes pediátricos é de extrema importância. Logo, estratégias de prevenção e tratamento direcionadas a pacientes de risco são fundamentais para reduzir complicações e melhorar o prognóstico. O estudo contínuo do CMV na pediatria é essencial para avanços médicos e a proteção da saúde infantil. As informações obtidas em livros e em artigos das principais bases de dados forneceram a base sólida para os resultados e conclusões deste estudo.

## REFERÊNCIAS

- BOECKH, M; LJUNGMAN, P. **How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients.** *Blood.* 2009; 113(23):5711-9. doi: 10.1182/blood-2008-10-143560.
- CARMONA, A. S.; KAKKAR, F.; GANTT, S. Perinatal Cytomegalovirus Infection. **Current Treatment Options in Pediatrics**, v. 8, n. 4, p. 395, 1 dez. 2022.
- CARVALHO, Luiza Helena Falleiros. **Citomegalovírus (CMV)**, v. 75, p. 21–22, 1999.
- CHIOPRIS, G. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1–17, 2020.
- DEMMLER-HARRISON, G. J. (2023a). Overview of cytomegalovirus infections in children. EDWARDS, M. S; ARMSBY, C. **UpToDate.** Acesso em: ago. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cytomegalovirusinfections-in-children#>.
- DEMMLER-HARRISON, G. J. (2023b). Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. **UpToDate.** Acesso em: ago. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinicalfeatures-and-diagnosis>.
- DE MATOS, Sócrates Bezerra. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. **Revista Saúde.** com, v. 7, n. 1, p. 44-57, 2011. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/193/148>. Acesso em: ago. 2023.
- DOURADO, Mário Emílio Teixeira et al. Cytomegalovirus infection in Guillain-Barré syndrome: A retrospective study in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 7, p. 607–611, 2021.
- EMERY, V. C. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. **Jounal of Clinical Pathology**, v. 54, n. 2, p. 84–88, 2001.
- GOMILA, A.; LÓPEZ, N. Rivas E. L. **Infección congénita por citomegalovirus**, v. 69, n. 4, p. 311–315, 2008.
- GRIFFITHS, P. D.; STANTON, A.; MCCARRELL, E. et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. **Lancet.** 2011; 377(9773):1256-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60136-0.

JUNQUEIRA, Jader Joel Machado; SANCHO, Talita Marçal; SANTOS, Vera Aparecida dos. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **NewsLab**, v. 86, p. 88-104, 2008.

JOHNSON, K. E. (2023). Overview of TORCH infections. EDWARDS, M. S; PUOPOLO, K. M; ARMSBY, C. **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-torch-infections>.

Acesso em: 01 ago. 2023.

KABANI, N.; ROSS, S. A. Congenital Cytomegalovirus Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 221, n. Suppl 1, p. S9-S14, 2020.

KLIEGMAN, Robert; BEHRMAN, Richard E.; JENSON, Hal B. NELSON - **Tratado de Pediatria**. 20ª Edição. Elsevier. 2018.

LIMA, Gênila Cristhina Lopes; MENDONÇA, Guilherme Silva. **Microcefalia no Brasil - de 1998 a 2015**: revisão de literatura a partir de um relato de caso, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/24505/3/MicrocefaliaBrasilRevisao.pdf>. Acesso em: ago. 2023.

NARDOZZA, Luciano Marcondes Machado; FILHO, João Bortoletti. Citomegalovírus e gravidez. **Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 97/ Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal**, 2018.

PAIXÃO, Paulo et al. Reativação do Citomegalovírus em Doentes com Sepsis numa Unidade de Cuidados Intensivos em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 9, p. 576-582, 2020.

SILVA, Luciana Rodrigues et al. **Tratado de pediatria**, SBP. Barueri, SP: Manole (2022). Acesso em: ago. 2023.

TORTORA, Christine L. Case; BERDELL, R. Funke; GERARD, J. **Microbiologia**, 2017.

TURCHI, Marília Dalva et al. Infecção pelo citomegalovírus em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): relações clínico-viroológicas e anatomopatológicas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 33, p. 243-250, 1991.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 5ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2021, 2v.

YAMAMOTO, Aparecida Yulie; MUSSI-PINHATA, Marisa M.; FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes. Infecção Congênita E Perinatal Por Citomegalovírus: Aspectos Clínicos, Epidemiologia Diagnóstico E Tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 32, n. 1, p. 49, 1999.

## COXSACKIE - SÍNDROME MÃO, PÉ, BOCA

Gláucio Nóbrega Borges da Conceição

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1589700315625385>

<https://orcid.org/0009-0000-8402-2757>

Regiane de Oliveira Alves

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8963907868990497>

<https://orcid.org/0000-0001-5429-8867>

Mônica Camilo Nunes de Sousa

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8048361129036841>

<https://orcid.org/0000-0002-9413-4418>

Antônio Francisco Marinho Sobrinho

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3963481222039367>

<https://orcid.org/0000-0002-1671-0117>

Natalia Kisha Teixeira Ribeiro

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1379210139773872>

<https://orcid.org/0000-0002-1338-7940>

Raquel de Sousa Andrade Fernandes

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/6399362426999171>

<https://orcid.org/0009-0003-7350-0655>

**RESUMO:** A Doença Mão, Pé, Boca é uma infecção aguda e altamente contagiosa causada por um enterovírus, acomete principalmente crianças menores de cinco anos e é caracterizada por febre e lesões em pele e mucosa oral, embora raro, essa infecção pode levar a algumas complicações. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura através das bases de dados: Scielo, PUBMED, UpToDate e Google Acadêmico, tendo como objetivo analisar as

características clínicas e epidemiológicas da doença. A Doença Mão, Pé, Boca geralmente é benigna e autolimitada -durando cerca de uma semana e apresentando sazonalidade em países de clima temperado, predominando em períodos quentes. Além da febre e lesões características pode haver outras manifestações como cefaleia, náuseas e vômitos, odinofagia e recusa alimentar. A gravidade da doença está relacionada à quantidade de vírus que a criança foi exposta e a resposta imune do indivíduo. O diagnóstico é geralmente clínico e pode ser confirmado através do isolamento e identificação do vírus. O tratamento, na maioria das vezes, é feito através do controle dos sintomas e, em situações onde há necessidade de internação, o paciente deve ser mantido em precauções padrão e de contato. A higiene das mãos, bem como a limpeza e desinfecção das superfícies ou fômites que entram em contato com secreções orais ou fezes de pacientes infectados é essencial para a prevenção e contenção da disseminação do vírus. Por fim, a necessidade de uma melhor compreensão a respeito da doença, bem como disseminação desse conhecimento é imprescindível para reduzir os surtos e mitigar essa infecção.

Palavras-chave: Coxsackievirus; Criança; Doença de Mão, Pé e Boca; Enterovírus.

**ABSTRACT:** Hand, Foot, and Mouth Disease is an acute and highly contagious infection caused by an enterovirus, primarily affecting children under the age of five. It is characterized by fever and lesions on the skin and oral mucosa. Although rare, this infection can lead to some complications. The present study is a literature review based on the following databases: Scielo, PUBMED, UpToDate, and Google Scholar, with the aim of analyzing the clinical and epidemiological characteristics of the disease. Hand, Foot, and Mouth Disease is generally benign and self-limiting, lasting about a week, and showing seasonality in countries with temperate climates, being more prevalent in warm periods. In addition to fever and characteristic lesions, other manifestations may include headache, nausea, vomiting, sore throat, and refusal to eat. The severity of the disease is related to the amount of virus the child was exposed to and the individual's immune response. Diagnosis is usually clinical and can be confirmed through virus isolation and identification. Treatment mostly involves symptom control, and in cases requiring hospitalization, the patient should be placed in standard and contact precautions. Hand hygiene, as well as cleaning and disinfecting surfaces or fomites that come into contact with oral or fecal secretions from infected patients, is essential for preventing and containing the spread of the virus. Finally, the need for a better understanding of the disease and the dissemination of this knowledge is essential to reduce outbreaks and mitigate this infection.

Keywords: Coxsackieviruses; Child; Hand, Foot and Mouth Disease; Enterovirus.

## INTRODUÇÃO

A doença de Coxsackie, também conhecida popularmente como a Síndrome Mão, Pé, Boca (SMPB), refere-se a uma infecção aguda e altamente contagiosa provocada por um tipo de enterovírus, onde o Coxsackie vírus A16 e Enterovírus 71 (EV-71) são mais frequentemente identificados (MORENS; PALLASCH, 1995). Essa síndrome é bastante comum em crianças com menos de cinco anos de idade e manifesta-se com febre e úlceras nas mãos, pés e boca, dando origem ao seu nome.

Essa enfermidade é disseminada primordialmente através de contato direto com as secreções de alguém infectado. Pode-se contrair a doença ao inalar gotículas de saliva que são liberadas no ar por meio da tosse ou espirro de um indivíduo contaminado, ou ainda pelo contato com superfícies ou objetos que estejam infectados (SOLOMON et al., 2010). É relevante mencionar que o intervalo de incubação pode variar entre três a seis dias.

Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2018), a possibilidade de transmissão ocorre mesmo antes da manifestação dos sintomas e pode persistir mesmo após a recuperação. Nesse sentido, o vírus pode permanecer no corpo do indivíduo infectado e ser liberado nas fezes durante algumas semanas, o que facilita a rápida propagação do vírus, principalmente em locais como escolas e creches.

Além disso, a Síndrome Mão, Pé, Boca podem levar a complicações sérias, embora raras, como meningite viral e encefalite, que se tratam de infecções que causam inflamação do cérebro e da medula espinhal (CDC, 2018). Apesar da possibilidade de complicações, a maioria dos casos se resolve de forma espontânea em um intervalo de sete a dez dias, sem necessidade de tratamento específico, sendo recomendadas apenas medidas para aliviar os sintomas, como a ingestão de líquidos para evitar a desidratação e uso de medicamentos para alívio da dor e febre (CHONMAITREE et al., 2016).

Dessa forma, diante dessa realidade, a prevenção torna-se primordial, sendo alcançada através de medidas básicas de higiene, como a constante lavagem das mãos, a não partilha de utensílios pessoais e a desinfecção de objetos e superfícies que possam ter sido tocados por

pessoas infectadas (SOLOMON et al., 2010). Essas ações ajudam a minimizar a possibilidade de contágio e a disseminação da doença.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura ocorrida em Junho e Julho de 2023 e que teve como base um levantamento bibliográfico das seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library (SciELO), PUBMED, UpToDate e Google Acadêmico. Os resultados foram descritos em categorias temáticas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Definição**

A Síndrome Mão-Pé-Boca é uma enfermidade contagiosa causada pelo vírus *Coxsackie* da família dos enterovírus que habitam normalmente o sistema digestivo e também podem provocar estomatites. Embora possa acometer também os adultos, ela é mais comum na infância. O nome da doença se deve ao fato de que as lesões aparecem mais comumente em mãos, pés e boca (CASTRO, 2021).

### **Epidemiologia**

As crianças, especialmente abaixo de 5 anos de idade, são mais frequentemente afetadas pela SMPB. Contudo, é uma doença que pode atingir indivíduos independentemente da faixa etária e de ambos os sexos. A patologia, na grande maioria dos casos, é benigna e autolimitada e dura cerca de uma semana (SBP, 2019).

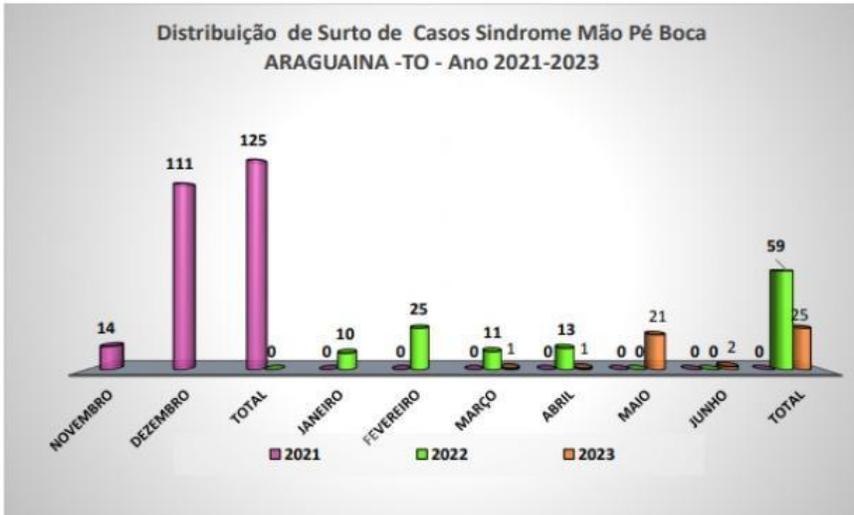
A SMPB foi descrita pela primeira vez na Nova Zelândia e no Canadá no ano de 1957, com episódios ocorrendo em todo o mundo de forma esporádica. A partir dos anos de 1970 pequenos e grandes surtos da SMPB ocorreram em todo o mundo, sendo o principal vírus envolvido o EV-71, com prevalência alarmante, incluindo casos graves. A maioria das infecções pelos enterovírus causadores da SMPB, apresenta um padrão de sazonalidade em países de clima temperado, com predomínio nos

meses do verão e outono. Em países de clima tropical e subtropical, como o Brasil, este padrão é menos característico (JORGE, 2019).

Embora os surtos aconteçam no mundo todo, os países que compõem o continente asiático e aqueles banhados pelo Pacífico são os que mais sofrem com a magnitude e severidade da doença, com pelo menos uma ocorrência de surto anualmente (JORGE, 2019). Na Europa, o EV-71 foi relatado pela primeira vez na Bulgária em 1975 com uma alta taxa da ocorrência de paralisia flácida aguda e mortalidade, atualmente os subgenótipos C1, C2 e C4 são os mais associados a surtos da SMPB na Europa. Na América Latina, foi relatada a ocorrência atípica do CV-A6 sublinhagem E2 causando SMPB pela primeira vez detectado na Argentina. Em 2018, o Uruguai registrou 149 casos da Síndrome de Mão, Pé, Boca em um surto rural em dez instituições educacionais (CASTRO, 2021).

No Brasil, a Síndrome de Mão, Pé, Boca não é de notificação compulsória, dificultando o acesso aos dados de circulação de genótipos e relato de agravos, contudo, os surtos da doença devem ser notificados. Entre 1988 a 1990, encontraram EV-71 em crianças brasileiras que apresentavam doenças neurológicas agudas. Entre os anos de 2009 a 2016, foram observados que de um total de 75 amostras clínicas (69 de fezes e 6 de soro) colhidas no Amapá, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, 62 casos (82%) foram confirmados para Síndrome de Mão, Pé, Boca, com destaque para os sorotipos CVA-16 e CVA-6 (DA MOTTA; *et al*, 2022).

Logo abaixo podemos observar a quantidade de casos de SMPB ocorridos em Araguaína-TO, sede do HDT-UFT. Os dados são da Planilha Complementar de Investigação de Eventos do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) do estado do Tocantins.



Fonte: Planilha Complementar de Investigação de Eventos - CIEVS-TO, 2023.

## Fisiopatologia

As enteroviroses têm como sítio primário de invasão, replicação e eliminação o intestino, além de tonsilas palatinas e mucosa oral, e possuem resistência às variações de pH. A implantação dos vírus no aparelho gastrointestinal resulta na disseminação para os gânglios linfáticos regionais e aproximadamente 3 dias depois, há uma viremia com implantação do vírus na boca e pele das mãos e pés.

## Manifestações clínicas

A doença apresenta como características a presença de febre alta alguns dias antes do surgimento de erupção cutânea. Essas erupções podem ser macular, pápulo-vesicular ou maculo-papulares e normalmente iniciam nas mãos (dorso, palma, área interdigital), pés (região plantar, dorso, borda lateral dos pés), nádegas, região genital, mucosa oral e na língua. É importante ressaltar que as lesões cutâneas não costumam causar pruridos e geralmente não são dolorosas, embora isso possa variar de acordo com o sorotipo do vírus (SBP, 2021). Por

exemplo, o *coxsackievirus* A6 pode se manifestar com lesões dolorosas (KLATTE, 2021).

Outras manifestações que podem se associar são a presença de mal estar, cefaleia, náusea, vômitos, odinofagia, recusa alimentar, diarreia e astenia intensa. Na maioria dos casos a doença tem boa evolução clínica. A duração média do ciclo da doença é de 07 a 10 dias com resolução da sintomatologia aguda. Podendo ter com 1 a 2 semanas evolução com descamação das mãos e dos pés e em alguns casos com 3 a 8 semanas pode ocorrer descolamento da base ungueal (*onicomadese*), com restauração completa das unhas em torno de 2 meses, sem necessidade de intervenção de tratamento (SBP, 2021).

A gravidade da doença e das lesões está intimamente relacionada com a quantidade de vírus que a criança foi exposta. Sendo mais comum a evolução da gravidade em crianças menores de 5 anos de idade. A principal complicação desta doença é a desidratação devido a presença das lesões na mucosa oral, o que leva o menor a apresentar dificuldade do aceite de alimentos e ingestão hídrica, sendo um dos critérios de internação para realizar a passagem de sonda nasogástrica/ nasoenteral para facilitar a alimentação. Outros critérios de internação seria a evolução para infecção secundária das lesões presentes na Síndrome Mão, Pé, Boca, sendo os principais germes causadores: *Streptococcus Beta hemolítico do grupo A*; *Streptococcus pyogenes* e *Stafilococcus aureus* que são as bactérias presentes na nossa própria pele que ao encontrar uma porta de entrada como a evolução das lesões papulo-vesiculares para ulcerações ultrapassam a barreira da pele levando a infecção, sendo necessário uso de antibioticoterapia para o tratamento (KIMBERLIN, David W. *et al*, 2021-2024 ; SBP, 2021).

Recém-nascidos, lactentes e pessoas imunossuprimidas podem ter maior chance de desenvolver complicações do quadro clínico, podendo apresentar mioclonia, tremores, ataxia e paralisia de nervos cranianos. Em alguns casos pode evoluir com disfunção cardiorrespiratória não tendo bom prognóstico, assim como as alterações neurológicas a qual esses pacientes vão necessitar de internação em unidades de terapia intensiva (SBP, 2021). Uma criança pode ter repetidas infecções com o *coxsackievirus* ou qualquer um dos outros tipos de enterovírus que

causam doenças nas mãos, pés e boca, logo a imunidade natural da doença aguda não desenvolve imunidade duradoura para evitar novas infecções.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico da Síndrome Mão, Pé, Boca é geralmente clínico e se baseia na história, sinais e sintomas característicos da infecção. Vale ressaltar que, nas fases iniciais da doença, ela se apresenta de modo muito semelhante a qualquer outro quadro de virose comum, só sendo possível diferenciá-la com o surgimento das lesões características da síndrome (SBP, 2021).

No que se refere ao diagnóstico laboratorial da infecção, esse é confirmado pelo isolamento e identificação do vírus em cultura celular, reação de cadeia polimerase (PCR) ou por métodos sorológicos. Dentre esses, os métodos de PCR são os mais utilizados e estão disponíveis em vários laboratórios, têm alta sensibilidade (66% a 100%) e especificidade (92% a 100%) e são rápidos sendo o mais utilizado para confirmação diagnóstica, pode ser usado em LCR ou fezes, *swab* retal, orofaringe, urina e sangue (CALIL *et al.*, 2021).

## **Exames complementares**

As alterações no hemograma são inespecíficas, sendo frequentemente relatado considerável aumento na contagem de leucócitos (leucocitose) e de neutrófilos (neutrofilia).

Quando o paciente apresenta alguma alteração neurológica associada à Síndrome Mão, Pé, Boca, a radiografia de tórax torna-se necessária. Isso se deve à necessidade de avaliar as alterações vasculares do pulmão que podem decorrer de lesão em neurônios do sistema nervoso autônomo acarretando em edema pulmonar, alterações cardíacas e em casos muito raros falência cardiopulmonar (CALILI *et al.*, 2021). No entanto, nem sempre a radiografia de tórax é eficaz, pois em alguns casos pode não transparecer o comprometimento da vasculatura pulmonar (DA MOTTA *et al.*, 2022).

## **Diagnóstico diferencial**

Estabelecer o diagnóstico diferencial com outras doenças é fundamental, principalmente com as que provocam dermatites aftosas ou vesículas na pele. A diferenciação pode ser feita clinicamente através da análise das lesões típicas, quadro clínico e de forma menos comum, por meio de pesquisa sorológica e exame de fezes (BECKER, 2023).

Faz parte do diagnóstico diferencial da SMPB: eritema multiforme, herpangina, sarampo, escarlatina, herpes zóster, rubéola, varicela, doença de Kawasaki, mononucleose, gengivoestomatite herpética, aftose, desidrose, infestações por sarna e afecções exantemáticas (SBP, 2021).

## **Tratamento**

O tratamento da Síndrome Mão, Pé, Boca, na maioria das vezes, é autolimitado, ou seja, o próprio organismo combate a infecção ao longo do tempo, sendo feito apenas controle sintomático. Nos casos de maior gravidade e em algumas situações específicas com indicação de internação avaliar a necessidade de tratamento com imunoglobulina endovenosa (IVIG – 1g/kg/dia, por 2-3 dias), sendo a primeira dose realizada com infusão estendida de 8 a 12 horas. A partir do momento que houver indicação de internação hospitalar, seja em enfermaria ou em unidade de terapia intensiva, deve-se colocar o paciente em precauções padrão e de contato, durante todo o período de internação (SBP, 2021).

Além disso, um método muito eficaz, simples e utilizado na prática clínica em consultórios odontológicos para melhoria das lesões presentes na cavidade oral é a laserterapia, que ajuda na evolução mais rápida da cicatrização das mesmas, permitindo a redução do quadro álgico e a aceitabilidade da dieta. (BECKER, 2023)

## **PREVENÇÃO**

Os vírus responsáveis pela Doença Mão, Pé, Boca possuem a capacidade de se multiplicar nas amígdalas palatinas e na mucosa oral, encontrando um ambiente propício para uma replicação intensa no intestino delgado. Como isso, a principal forma de transmissão ocorre

pela via fecal-oral, além da disseminação por meio de secreções das vias aéreas, como muco, saliva e gotículas. Outrossim, o contato direto com lesões cutâneas também pode facilitar a propagação da doença. Considerando isso, é essencial adotar medidas preventivas apropriadas visando conter a disseminação desse vírus. (PHYU *et al.* 2017)

Na DMPB adquirida na comunidade, a higiene das mãos é vital para a prevenção. A limpeza e desinfecção completas das superfícies que entram em contato com secreções orais ou fezes são essenciais. Além disso, é importante limpar e desinfetar quaisquer fômites que possam potencialmente espalhar o vírus. (LIU, X. *et al.* 2018)

Várias semanas após a infecção, os enterovírus ainda podem ser eliminados nas fezes, por isso é crucial seguir rigorosamente os protocolos de higiene das mãos em creches. Junto a isso, esses vírus podem ser transmitidos por crianças assintomáticas ou por aqueles cujos sintomas já foram resolvidos (ROMERO, J. *et al.* 2022). Mas deve-se notar que excluir bebês e crianças da creche não garante a prevenção da disseminação da DMPB (AAP, 2018). No entanto, pode ser apropriado excluir uma criança da creche se ela estiver com febre ou não estiver se sentindo bem o suficiente para participar da aula. E nos casos em que uma criança tenha várias bolhas abertas, a exclusão do cuidado infantil também pode ser necessária. (ROMERO, J. *et al.* 2022)

Para pacientes hospitalizados com DMPB, é necessário implementar medidas de isolamento. Além das precauções padrão, é importante adotar as precauções de contato durante todo o período da doença. (AAP, 2021)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Assim, torna-se evidente a necessidade de maior investimento em pesquisas relacionadas à Doença, Mão, Pé, Boca visando melhor compreensão de seus agentes etiológicos, sazonalidade e vigilância epidemiológica. Além disso, é fundamental a educação em saúde e disseminação de informação acerca da doença para a população a fim de que reconheçam as características da doença, modo de transmissão e prevenção com a finalidade de prevenir surtos, diminuir a incidência de casos e, ainda que raras, evitar complicações.

A detecção oportuna de estratégias de intervenção pode ser um fator essencial para mitigar essa infecção.

## REFERÊNCIAS

American Academy of Pediatrics. **Hand, foot & mouth disease:** Parent FAQs. [Online]. Disponível em: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/infections/Pages/Hand-Foot-and-Mouth-Disease.aspx>. Acesso em: 12 jul. 2023.

American Academy of Pediatrics. **Enterovirus (nonpoliovirus) (group A and B coxsackieviruses, echoviruses, numbered enteroviruses)**. In: Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.315.

BECKER, Daniel. **Canguru News**. Disponível em: <https://canguru-news.com.br/doenca-mao-pe-boca-tratamento-a-laser-alivia-sofrimento-da-crianca>. Acesso em: 12 jul. 2023.

CALILI, L.C.C. *et al.* Síndrome mão, pé e boca causada pelo vírus Coxsackie: uma análise da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, p. 2317, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/reaase.v7i10.2815>. Acesso em: 08 jul. 2023.

CASTRO, R.E.V. **Surtos de síndrome mão-pé-boca pelo Brasil: como devemos abordar?** PEBMED, 01 dec. 2021. *Pediatria*. Disponível em: <https://pebmed.com.br/surtosdesindrome-mao-pe-boca-pelo-brasil-como-devemosabordar>. Acesso em: 07 jul. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hand, foot, and mouth disease (HFMD)**. 2018.

CHONMAITREE, T. *et al.* **Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life:** association with acute otitis media development. *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 1, p. 1-8, 2016.

DA MOTTA, ANNA BEATRIZ. *et al.* Síndrome Mão-Pé-Boca: Revisão de literatura. In: FREITAS, Guilherme. **Doenças infecciosas parasitárias:** ed. Pasteur, 2022. p.160-166. Disponível em: <https://editorapasteur>.

com.br/wp-content/uploads/2022/07/Doencas-Infeciosas-e-Parasitarias-Ed.-I.pdf. Acesso em: 07 jul. 2023.

JORGE, A.M.V. **Doença de mão, pé e boca por enterovírus: revisão da literatura.** São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2019.

KIMBERLIN, David W. *et al.* **American Academy of Pediatrics.** Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases 32nd Edition.

KLATTE, J. Michael. *et al.* **American Academy of Pediatric.** disponível em: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/comditions/infections/Pages/Coxsackieviruses-and-Other-Enterovirus-Infections.aspx/> Acesso em: 11 jul. 2023.

LIU, X; HOU, W; ZHAO, Z.; CHENG, J; VAN BEECK, E. F; PENG, X; JONES, K; FU, X; ZHOU, Y; ZHANG, Z; RICHARDUS, J. H; ERASMUS, V. (2019). **A hand hygiene intervention to decrease hand, foot and mouth disease and absence due to sickness among kindergarteners in China: A cluster-randomized controlled trial.** *Infectious Diseases*, 78(1), 19. DOI 10.1016/j.jinf.2018.08.009 Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(18\)30254-8/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(18)30254-8/fulltext) Acesso em: 07 Jul. 2023.

MORENS, D. M.; PALLANSCH, M. A. **Coxsackieviruses and other enteroviruses.** *In:* MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.** 4. ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995. PHYU, W.K.; ONG, K.C.; & WONG, K.T. (2017). **Modelling person-to-person transmission in an Enterovirus A71 orally infected hamster model of hand-foot-and-mouth disease and encephalomyelitis.** *Emerging Microbes & Infections*, 6, e62.

ROMERO, J. R.; EDWARDS, M. S; DRUTZ, J. E; BLAKE, D. (2022). **Hand, foot, and mouth disease and herpangina.** *In:* *Pediatrics in Review*, José R. Romero, MD, FAAP, FIDSA, FPIDS, FAAAS (Ed), Morven S. Edwards, MD, Jan E. Drutz, MD (Section Editors), Diane Blake, MD (Deputy Editor). Updated Jun 2023. Last updated Mar 28, 2022. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/37/12/505/34949/Enterovirus-Infections?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em:16 jul. 2023.

Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Dermatologia (2019-2021) e Departamento Científico de Infectologia (2019-2021). **Síndrome Mão-Pé-Boca**. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_22039d-DocCient\\_Sindrome\\_Mao-Pe-Boca.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22039d-DocCient_Sindrome_Mao-Pe-Boca.pdf). Acesso em: 11 jul. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA – SBP. **Síndrome mão-pé-boca**. [S.l.: s.n.], set. 2019. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_22039d-DocCient\\_-\\_Sindrome\\_Mao-Pe-Boca.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22039d-DocCient_-_Sindrome_Mao-Pe-Boca.pdf). Acesso em: 07 jul. 2023.

SOLOMON, T. *et al.* **Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71**. *Lancet Infect Dis*, v. 10, n. 11, p. 778-790, 2010.



## MONONUCLEOSE INFECCIOSA

Maria Tereza Ferreira Albuquerque  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2635637645250763>  
<https://orcid.org/0000-0002-1129-5559>

Ana Carolina Domingos Saúde  
Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/1409933182801551>  
<https://orcid.org/0009-0008-8125-944X>

Joanny Siva Moraes  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/9383915019178394>  
<https://orcid.org/0000-0002-5605-1566>

Natã Silva dos Santos  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2591687394760256>  
<https://orcid.org/0000-0002-3919-0468>

Ryan Gualberto Rodrigues  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/0891918836186871>  
<https://orcid.org/0009-0006-9616-7746>

Ticiane Nascimento Viana  
Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2222117712722138>  
<https://orcid.org/0000-0003-2087-1850>

**RESUMO:** A Mononucleose Infecciosa (MI), também conhecida como "doença do beijo", é causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV), da família Herpesviridae. Transmitida principalmente através da saliva, é mais comum em jovens de 15 a 25 anos, embora também possa afetar crianças. Após a infecção inicial, o vírus permanece latente no organismo. A infecção começa na cavidade oral e se espalha para células epiteliais, seguido por replicação viral em glândulas salivares e tecidos linfoides. O período de

incubação pode durar de 5 a 7 semanas antes que os sintomas da MI apareçam, como febre, linfadenopatia cervical, faringite, fadiga, mialgia e esplenomegalia. O diagnóstico da MI é feito através de apresentação clínica e exames laboratoriais, incluindo hemograma e detecção de anticorpos anti-EBV. O tratamento é sintomático, com uso de analgésicos e repouso, e antivirais normalmente não são necessários, exceto em casos graves. Complicações agudas podem ocorrer, como encefalite, miocardite, hepatite, obstrução das vias aéreas e ruptura esplênica. Além disso, o EBV tem potencial oncogênico e está associado ao desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias a longo prazo. O acompanhamento médico é importante para monitorar a recuperação e identificar possíveis complicações. O diagnóstico diferencial é essencial para distinguir de outras doenças com sintomas semelhantes, como infecções por citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e HIV, bem como doenças não infecciosas. Em resumo, a Mononucleose Infecciosa é uma doença viral comum transmitida principalmente pelo beijo, com sintomas geralmente leves. O diagnóstico precoce, acompanhamento adequado e identificação de complicações são essenciais para um tratamento eficaz e para prevenir sequelas graves.

Palavras-chave: Diagnóstico Diferencial; EBV; Mononucleose Infecciosa;

**ABSTRACT:** Infectious Mononucleosis (IM), popularly known as the "kissing disease," is a condition transmitted by the Epstein-Barr virus (EBV), belonging to the Herpesviridae family. Contagion primarily occurs through oral secretions, such as saliva, and is more common in the age range of 15 to 25 years, although it can also affect children. The virus is not eliminated from the body and remains latent after the initial infection. EBV infection starts in the oral cavity and spreads to epithelial cells, followed by intracellular viral replication, affecting salivary glands and lymphoid tissues. The incubation period is extensive and can last from 5 to 7 weeks before IM clinically manifests. Symptoms range from mild to severe and include fever, cervical lymphadenopathy, pharyngitis, fatigue, myalgia, and splenomegaly. The diagnosis of IM is based on clinical presentation and laboratory tests, including a complete blood count, detection of heterophil antibodies, and specific anti-EBV antibodies. Treatment is symptomatic, with the use of analgesics and rest, and antivirals are usually unnecessary in most cases. Corticosteroids may be prescribed in severe complications. IM can present acute complications such as encephalitis, myocarditis, hepatitis, upper airway obstruction, and splenic rupture. Furthermore, EBV has oncogenic potential and is associated with the development of lymphomas and other neoplasms in the medium and long term. Outpatient follow-up is important to monitor the patient's recovery and identify possible complications. Differential diagnosis is critical, considering other diseases that mimic IM symptoms, such as infections by cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, HIV, among others, as well as non-

infectious conditions. In summary, Infectious Mononucleosis is a common viral disease, mainly transmitted through kissing, with generally benign symptoms in most cases. Early diagnosis, appropriate monitoring, and identification of complications are essential for effective treatment, prevent severe sequelae and other serious complications.

Keywords: Differential Diagnosis; EBV; Infectious Mononucleosis;

## **INTRODUÇÃO**

A Mononucleose Infecciosa (MI), popularmente conhecida como “doença do beijo”, é uma patologia transmissível, de sintomas comumente benignos, com percentagens de letalidade e mortalidade baixas. O vírus Epstein-Barr (EBV) – denominado, convencionalmente, como herpes vírus 4 (HHV-4) – pertence à família Herpesviridae e é o agente etiológico da mononucleose infecciosa. Assim como acontece com os demais herpes vírus, o EBV não é eliminado do organismo – preservando-se latente –, apesar da apresentação clínica da doença.

A propagação acontece através de contato, principalmente com secreções orais, de um indivíduo que está excretando o vírus Epstein-Barr (EBV). O contágio é muito comum na faixa etária dos 15 aos 25 anos, fase na qual se dá início o contato pelo beijo na boca, no entanto, existe um número significativo de casos e contágios entre as crianças, devido elas partilharem objetos que estiveram em contato com salivas infectadas, por exemplo, talheres e brinquedos. Entretanto, o vírus é bastante sensível as condições do ambiente, por isso permanece por pouco tempo no ar e dificilmente, a transmissão ocorre por outras vias, tais como: transfusão de sangue ou por via transplacentária.

Depois de inocular na cavidade oral, o vírus da mononucleose contamina as células epiteliais orofaríngeas, seguido de replicação viral intracelular que se propaga para estruturas contíguas, contendo glândulas salivares e os tecidos linfoides orofaríngeos, e após isso, ocorre cerca de 5 a 7 semanas para a infecção primária por EBV mostrar-se como mononucleose infecciosa. Neste período de incubação, a replicação viral adicional tem como resultado a viremia, com infecção das células B no sangue periférico e consequente proliferação por todo o sistema linforreticular. O começo da doença aguda é caracterizado por altas

cargas virais presentes na cavidade oral e também no sangue, variando a intensidade da mesma de leve a grave, com duração de 2 a 6 semanas.

A infecção primária por EBV gera uma forte resposta imune inata e adaptativa por parte do hospedeiro. Essa resposta, mesmo sendo importante no controle da infecção, não a extingue e o vírus continua durante toda a vida no indivíduo contaminado, permanecendo um equilíbrio cuidadoso entre o vírus e o sistema imunológico.

O sistema imunológico inato compõe a primeira linha de defesa em resposta a infecções virais. Nesta situação, o EBV interage com diferentes tipos de células que se manifestam como fundamentais na resposta imune inata do organismo do hospedeiro, abrangendo as células natural killer (células NK), neutrófilos e monócitos/macrófagos. Assim como ocorre com outros herpesvírus, as macromoléculas do EBV, especificamente o DNA e proteínas virais são identificadas por receptores Toll-like (TLRs) em monócitos, linfócitos e células epiteliais, levando a secreção de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias. A estimulação destes receptores promove respostas imunes inatas que levam a uma diminuição da disseminação viral e o controle do supercrescimento das células B previamente infectadas.

A resposta imune adaptativa ao EBV é caracterizada por respostas tanto humorais, como celulares. A resposta humoral ou de anticorpos é importante no diagnóstico e a resposta celular, particularmente a resposta das células T CD8+, desempenha um papel fundamental no controle da replicação viral.

A resposta humoral define-se na produção de anticorpos dirigidos contra antígenos do ciclo lítico do EBV. A primeira resposta humoral identificada é a presença de anticorpos, designadamente imunoglobulinas (Igs) de classe M (IgM), contra o antígeno da cápside viral (antiVCA IgM), sendo que estes diminuem a titulação entre 2 a 6 meses após a infecção. Os indivíduos infectados apresentam anticorpos anti-VCA IgG que alcançam o pico durante os primeiros 2 a 4 meses e prosseguem por toda a vida.

Já a resposta imune celular tem como alvo, principalmente, os antígenos líticos, mas também os antígenos latentes do EBV e constituem como os principais determinantes do controle da infecção aguda por EBV. A resposta exagerada das células T gera hiperplasia linfoide, linfocitose acentuada e linfócitos T atípicos no esfregaço de sangue periférico. No

início da infecção, as células T CD8<sup>+</sup> dominam a resposta, há também níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias e imunorreguladoras como o IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TFG- $\beta$  e as interleucinas IL-6, IL-10, IL-2, que possivelmente favoreçam o aparecimento dos sintomas.

## **METODOLOGIA**

A presente pesquisa consiste em uma abordagem de Revisão de Literatura sobre as características clínicas da mononucleose. O objetivo principal é compilar informações relevantes e atualizadas sobre essa doença, utilizando como fonte principal artigos científicos disponíveis nos bancos de dados online BVSalud, PUBMed, Lilacs, Scielo, UpToDate e Google Acadêmicos.

Para a seleção dos artigos a serem incluídos na base bibliográfica, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, não havendo restrições em relação ao período de publicação dos estudos. Os critérios de inclusão abrangeram artigos que tratavam especificamente das características clínicas relacionadas a mononucleose, publicados em inglês e português e disponíveis integralmente em texto. Já os critérios de exclusão consideraram trabalhos não diretamente relacionados ao tema ou com qualidade científica insatisfatória.

As buscas nos bancos de dados foram realizadas com o uso de descritores relacionadas à mononucleose, sendo elas: “Epstein-barr”, “Diagnóstico”, “Tratamento” e “Alterações hematológicas”.

## **DISCUSSÃO**

### **Manifestações clínicas**

A mononucleose infecciosa pode se apresentar de diferentes maneiras, dependendo da idade do indivíduo. Em crianças e idosos, é comum observar uma apresentação oligossintomática, caracterizada por febre baixa e prolongada acompanhada ou não de linfadenopatia, tosse e rinorreia. Por outro lado, adultos jovens e adolescentes, tendem a apresentar a forma clássica da doença, que inclui um período prodrômico de fadiga, mal-estar e mialgia, seguida pela tríade clássica de

mononucleose infecciosa: linfonodomegalia cervical, faringite e febre alta (até 40°C).

A faringite associada à infecção pelo EBV pode se assemelhar à estreptocócica, com o início de odinofagia, inflamação faríngea, exsudatos tonsilares e, ocasionalmente, petéquias palatinas. Em casos raros, a faringite pode evoluir para abscesso peritonsilar ou obstrução das vias aéreas devido ao edema do palato mole. Por sua vez, a linfonodomegalia é tipicamente simétrica, afetando as cadeias cervicais posteriores e auriculares, podendo resultar em nódulos grandes e dolorosos. A fadiga pode ser um sintoma persistente e debilitante, que pode durar além dos outros sintomas agudos.

A esplenomegalia, dor abdominal moderada a intensa, erupção cutânea maculopapular generalizada ou petequiral são comumente observadas. É importante notar que a erupção cutânea geralmente ocorre após a administração de antibióticos, principalmente penicilina, mas também pode ocorrer em indivíduos não expostos a esses medicamentos. A maioria dos sinais e sintomas da doença resolve-se em cerca de 10 dias, mas a fadiga, linfonodomegalia e esplenomegalia podem persistir por três semanas ou mais.

Embora a mononucleose infecciosa geralmente siga um curso autolimitado e benigno, em alguns casos, podem ocorrer manifestações atípicas e complicações graves. Entre elas, destacam-se a obstrução das vias aéreas superiores, pneumonia, miocardite aguda, trombocitopenia, disfunção renal, hepatite, ruptura esplênica, paralisia do nervo facial e síndrome de Guillain-Barré.

## **Diagnostico laboratorial**

O diagnóstico da mononucleose infecciosa causada pelo EBV pode ser estabelecido com base na apresentação clínica, associado aos exames laboratoriais que podem ser divididos em dois grupos: testes laboratoriais inespecíficos e testes laboratoriais específicos.

Os testes laboratoriais inespecíficos incluem a análise de sangue periférico, como o hemograma, a análise de anticorpos heterófilos e os testes de função hepática. Os testes laboratoriais específicos abrangem

os testes de anticorpos específicos anti-EBV e os testes de detecção e quantificação viral por técnicas moleculares.

No hemograma, uma alteração típica é a linfocitose relativa e absoluta, atingindo um nível de 10.000 a 20.000 células/mm<sup>3</sup>; eventualmente, podem ocorrer reações leucemoides, presentes em 70% dos casos, com um pico entre a segunda e a terceira semana. É comum a presença de linfócitos atípicos e células de Downey.

É importante destacar que ocorre uma neutropenia relativa e absoluta entre 60 a 90% dos casos e os neutrófilos que se mantêm circulantes com um discreto desvio à esquerda. Há o aumento das enzimas hepáticas séricas (AST, ALT e DHL) em mais de 60% dos doentes.

Após uma ou duas semanas do início dos sintomas, os primeiros anticorpos, chamados de heterófilos, começam a surgir e podem desaparecer em um período de até seis meses. Esses anticorpos pertencem à classe IgM e são produzidos pelas células infectadas, sendo um indicador de infecção aguda pelo EBV. Um teste positivo para detecção de anticorpos heterófilos tem sensibilidade de 85% e especificidade de cerca de 94% no diagnóstico. Esses testes rápidos geralmente são negativos para infecções causadas pelo citomegalovírus, vírus herpes tipo 6 (HHV-6) e toxoplasmose, que são em sua maioria diagnósticos diferenciais.

O teste de Monospot é um dos testes mais rápidos para a detecção da mononucleose infecciosa e também é um teste de aglutinação direta. Ele é normalmente utilizado como teste inicial para o diagnóstico da doença.

Em crianças pequenas, especialmente aquelas com menos de 4 anos de idade, a positividade na pesquisa dos anticorpos heterófilos é baixa, sendo necessário realizar sorologias para anticorpos específicos para fins de diagnóstico. Estima-se que 50% das crianças entre 2 e 5 anos de idade apresentem anticorpos heterófilos positivos durante a infecção pelo EBV, e nas crianças com menos de 2 anos, a positividade do exame é ainda mais baixa, em torno de 10% a 30%.

## Testes de anticorpos específicos

Os testes específicos de anticorpos EBV são demorados e mais caros do que os testes monospot. Além disso, esses testes utilizam substratos ou antígenos distintos. Na prática clínica, três marcadores são comumente avaliados para o diagnóstico sorológico: anti-VCA IgM, anti-VCA IgG e anticorpos anti-EBNA-1 IgG, úteis para a determinação de perfis sorológicos de EBV.

Os casos heterófilo-negativos podem ser esclarecidos pela detecção de anticorpos específicos para o EBV, bem como na distinção de um paciente com infecção recente, passada (antiga) ou até mesmo reativada. Os anticorpos mais importantes são os anti-VCA e os anti-EBNA, demonstráveis precocemente nos indivíduos com mononucleose. Crianças menores de 5 anos invariavelmente não apresentam anticorpos heterofilos, portanto, para esse grupo, o mais utilizado para o diagnóstico de infecção aguda pelo EBV é o anti-VCA.

No momento do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, a produção de anticorpos tanto da classe IgM quanto IgG começam a subir, com pico médio de 10 dias. Os anticorpos IgM-VCA aparecem precocemente durante a infecção e normalmente desaparecem dentro de seis a oito semanas, enquanto anticorpos tipo IgG persistem em baixo títulos por períodos bem mais extensos, geralmente por toda a vida.

O EBNA-1 IgG normalmente não é detectável durante as primeiras três a quatro semanas após os sintomas clínicos e, portanto, é uma indicação de infecção passada, além disso, EBNA-1 IgG é especialmente negativo em pacientes imunossuprimidos e em pacientes com infecção persistente (Tabela 1) (ABBOTT *et al.*, 2017; KOSTADINOVA *et al.*, 2018; NAUGHTON *et al.*, 2021).

**Tabela 1** - Possíveis resultados e interpretações para anticorpos específicos para EBV

Interpretação	VCA IgM	VCA IgG	EBNA
Sem imunidade ao EBV	-	-	-
Infecção por mononucleose infecciosa ativa	+	-	-
Sorologia de EBV sugestiva de infecção recente/ativa	+	+	-
Infecção primária tardia (> 8 semanas antes da data da amostra)	+	+	+
Exposição passada (infecção latente)	-	+	-

Exposição anterior ao EBV	-	+	+
Infecção passada	-	-	+

VCA = antígeno do capsídeo viral; EBNA = antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr

**Fonte:** adaptado de Naughton *et al.*, 2021.

Atualmente, o RT-PCR tem sido amplamente utilizado como método diagnóstico, juntamente com a detecção da carga viral do EBV no sangue periférico. A importância diagnóstica do PCR tem levado à sua rápida adoção na prática médica como uma ferramenta auxiliar para identificar precocemente a mononucleose infecciosa em casos de resultados sorológicos inconclusivos. Esse teste tem se mostrado mais eficaz do que os métodos rotineiramente utilizados, como o Monotest.

### Diagnósticos diferenciais

Existem várias doenças que mimetizam sintomas da infecção por EBV e aderem a síndrome da mononucleose símile ou ainda chamada de mono-like símile (SML). Estes, apresentam doenças com quadro de febre, mialgia, artralgia, linfadenomegalia generalizada e rash cutâneo, sendo sintomas agudos ou subagudos. Dentre eles, os principais agentes são: o Citomegalovírus (CMV), o *Toxoplasma Gondii* e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Também são citados o hepersvírus humano 6 (HHV-6), o herpes simplex vírus tipo 1 (HSV-1), adenovírus, vírus da hepatite B (HBV), o *Trypanosoma cruzi*, espécies de *Bartonella* (causadora da doença da arranhadura de gato e da angiomatose bacilar).

Infecções agudas por citomegalovírus (CMV) e por *Toxoplasma gondii*, são quase indistinguíveis do quadro gerado pelo EBV, pois ambas têm, como marco, a linfadenopatia febril de curso agudo, podendo se associar, embora menos frequentemente, à faringite e à esplenomegalia, quanto as causadas pelo EBV. O diagnóstico é dificultado pela possibilidade de reação cruzada de anticorpos IgM entre esses patógenos e além disso, pode haver coinfeção, principalmente entre EBV e CMV, possibilitando maior gravidade da doença e chances de sequelas.

A infecção aguda pelo HIV pode também originar um quadro muito parecido. A síndrome retroviral aguda ocorre geralmente entre uma a quatro semanas após a exposição ao vírus, manifestando-se por febre e linfadenopatia generalizada, havendo com frequência, faringite,

esplenomegalia e exantema maculopapular. No hemograma, é comum a linfopenia, mas podem surgir linfócitos atípicos. Como os anticorpos tornam-se detectáveis a partir de quatro semanas depois da aquisição da infecção, a sorologia nem sempre faz o diagnóstico.

Vírus herpes humano tipo 6 apresenta clínica comum, porém com erupção cutânea maculopapular, sem esplenomegalia e anormalidades laboratoriais, como elevação das transaminases; bem como os quadros de Infecção pelo vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1).

Já a infecção por adenovírus é conhecida por causar infecções do trato respiratório e conjuntivite, podendo ainda gerar cistite hemorrágica, pneumonite e colite em hospedeiros com imunidade comprometida. As principais diferenças dela com a mononucleose são: conjuntivite, traqueobronquite ou pneumonia atípica e ausência de esplenomegalia.

Nas faringites e amigdalites por estreptococos há odinofagia, podendo gerar linfadenomegalias cervicais, febre e mialgia. Se diferem da mononucleose pelas alterações laboratoriais.

Outras condições que podem se expressar de modo similar à MI incluem a dengue, rubéola, salmonelose, listeriose, brucelose, endocardite bacteriana subaguda, malária, tuberculose, leptospirose, difteria, coqueluche, caxumba, varicela, febre tifoide e hepatite A, dentre outras síndromes febris, tendo amplo leque de diagnósticos diferenciais a serem pensados e investigados.

Entre os diagnósticos diferenciais não-infecciosos pode-se ainda mencionar: a doença do soro, as alergias e as neoplasias, por exemplo, as doenças linfoproliferativas. Nas doenças linfoproliferativas podem se apresentar com linfadenopatia, esplenomegalia e alterações hematológicas (leucocitose e linfocitose). Algumas drogas também podem induzir uma síndrome de mononucleose com linfocitose atípica, principalmente anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina) e antibióticos (isoniazida, aminociclina).

Portanto, devido a diversidade de condições que simulam a MI, é fundamental uma abordagem sistemática. Deve ser realizada uma boa anamnese, incluindo história pregressa, problemas de saúde prévios, história familiar, contato com animais ou com qualquer pessoa doente, história de atividade sexual sem preservativo, uso de drogas injetáveis

ilícitas e relato de viagem recente, além da realização de exame físico detalhado.

## **Complicações**

É uma doença autolimitada, ou seja, evolui para cura sem sequelas em torno de 2 meses. Porém, pode haver complicações agudas, tais como:

- Neurológicas: encefalite, convulsões, neuropatia periférica, meningite viral, mielite, paralisia de par craniano, psicose e distúrbio autoimune com destruição do sistema nervoso (síndrome de Guillain-Barré);

- Hematológicas: anemia hemolítica autoimune (crioaglutinina - doença de anticorpos frios), bem como trombocitopenia grave, síndrome hemofagocitária, granulocitopenia (transitória e leve);

- Cardiovasculares: miocardite ou pericardite com alterações eletrocardiográficas;

- Respiratórias: obstrução de vias respiratórias superiores decorrente da hipertrofia do tecido linfóide nas tonsilas palatinas e nas adenóides, além da possibilidade de pneumonia com derrame pleural;

- Hepáticas: Hepatite com níveis elevados de aminotransferases (cerca de 2 a 3 vezes do normal, normalizando após 3 a 4 semanas), além da possibilidade de hepatite fulminante;

- Lesão Esplênica: ruptura do baço pode ocorrer por infiltração linfóide do órgão e distensão da cápsula, características que o tornam friável. A ruptura normalmente é dolorosa, mas pode gerar hipotensão indolor.

- Renais: glomerulonefrites e nefrite intersticial aguda.

O EBV ainda tem potencial oncogênico para desenvolvimento de neoplasias em médio e longo prazo, como linfoma de Burkitt, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin.

Estima-se que a MI evolui para óbito em cerca de 1 / 3.000 casos, destacando casos fatais geralmente associados a complicações do sistema nervoso central, sendo estes de difícil diagnóstico, pois podem não apresentar sinais e sintomas clássicos da MI.

## **Tratamento**

O tratamento é baseado em suporte clínico e medicação sintomática. Parte dos pacientes se recuperam sem a necessidade de qualquer seguimento medicamentoso.

Recomenda-se a diminuição das atividades diárias, conforme a tolerância do paciente, uma vez que a prostração e a fadiga podem ser fatores limitantes, sendo o uso de analgésicos comuns no tratamento. Não há benefícios no uso de antivirais nos pacientes imunocompetentes.

A ressalva está na utilização de ácido acetilsalicílico que deve ser prescrito com prudência, contraindicado em pacientes com discrasia sanguínea, pois o fármaco interfere na função plaquetária, aumentando o risco de hemorragias em pacientes com trombocitopenia e Síndrome de Reye.

A terapia com corticosteroides está restrita para pacientes com complicações no quadro clínico, como: risco de obstrução de vias aéreas, trombocitopenia grave, anemia hemolítica autoimune, cardite, pneumonite intersticial linfóide, derrame pleural e edema cerebral. Destacando mais uma vez que não há necessidade do uso de antibióticos, mas quando é utilizado, sobretudo as penicilinas, para o tratamento da tonsilite, que é confundida com a bacteriana, pode piorar o rash na MI.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

A mononucleose infecciosa geralmente segue curso autolimitado e benigno, porém, em alguns casos, podem ocorrer manifestações atípicas ou complicações agudas, sendo as crianças as mais propensas a apresentar os quadros graves da doença. Como os sintomas são muitas vezes inespecíficos, ou seja, parecidos com outras infeções, como as monolikes, torna-se difícil seu diagnóstico.

Não existe um medicamento específico para o tratamento do EBV, apenas sintomáticos e por ser uma patologia que não pode ser prevenida a partir de vacinação, torna-se importante e necessário a divulgação acerca da doença, assim como o modo de prevenção.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT, Rachel J. *et al.* **Asymptomatic primary infection with Epstein-Barr virus: observations on young adult cases.** *Journal of Virology*, v. 91, n. 21, p. 10.1128/jvi.00382-17, 2017. Disponível em: <https://journals.asm.org/DOI/full/10.1128/jvi.00382-17>. Acesso em: 08 jul. 2023.

ABUSALAH, Mai Abdel Haleem *et al.* **Recent advances in diagnostic approaches for Epstein-Barr virus.** *Pathogens*, v. 9, n. 3, p. 226, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157745/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

BALFOUR, Henry H. Jr. *et al.* **A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis.** *The Journal of infectious diseases*, v. 192, n. 9, p. 1505-1512, nov. 2005. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/192/9/1505/834671?login=false>. Acesso em: 02 jul. 2023.

BALFOUR, Henry H. Jr. *et al.* **Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students.** *The Journal of infectious diseases*, v. 207, n.1, p. 80-88, jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3523797/>. Acesso em: 02 jul. 2023.

BIGGS, T. C. **Use of the absolute lymphocyte count in the diagnosis of infectious mononucleosis.** *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK*, v. 36, n. 5, p. 515-516, 2011. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032455/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

BOLIS, Vasileios *et al.* **Manifestações atípicas do vírus Epstein-Barr em crianças: um desafio diagnóstico.** *Jornal de pediatria*, v. 92, p. 113-121, 2016. Disponível em: <https://www.Scielo.Br/j/jped/a/WpfFcFDMP6Ns4RDhwkQ9Lgt/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 03 jul. 2023.

DE PASCHALE, Massimo; CLERICI, Pierangelo. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. **World journal of virology**, v. 1, n. 1, p. 31, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175209/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

DOURADO, M. L. B. F.; SEIWALD, M. C. N.; MORAES, P. H. A.; MOLLA, V. C.; FONSECA, A. M. R.; MOLLA, R. P. G.; LEONEL, R. B.; RODRIGUES, C. A.; MARANHÃO, P. B. A.; & EIRA, V. B. A. S. (2020). Doença linfoproliferativa relacionada a epstein-barr vírus (ebv) pós transplante alogênico: relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.486>. Acesso em: 13 jul. 2023.

DUNMIRE, Samantha K.; VERGHESE, Priya S.; BALFOUR JR., Henry H. Primary epstein-barr virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 102, p. 84-92, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525635/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

DUNMIRE, Samantha K. et al. Infectious Mononucleosis. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 390, p. 211-240, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670567/>. Acesso em: 01 jul. 2023.

EBELL, Mark H. et al. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review. **Jama**, v. 315, n. 14, p. 1502-1509, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115266/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

HARRISON: **Princípios de Medicina Interna**. 20a Ed. Porto Alegre: AMGH, 2020. Vol. 1 e 2 (1444) p.

KAYE, K. M. (2018). Infecção por citomegalovírus (CMV). **Manual MSD**. Disponível: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas>. Acesso em: 13 de jul. 2023.

KOSTADINOVA, Tsvetelina et al. The role of anti-EBNA1 IgG determination in EBV diagnostics. **Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers**, v. 24, n. 3, p. 2181-2185, 2018. Disponível em: <http://www.journal-imab-bg.org/issues-2018/issue3/vol24issue3p2181-2185.html>. Acesso em: 08 jul. 2023.

KRYUKOV AI, BESSARAB TP, TSARAPKIN GYu, TOVMASYAN AS, KISHINEVSKIY AE, AGAEV AG. Infectious mononucleosis in practice of otorhinolaryngologist. **Vestnik Oto-Rino-Laringologii**. 2021; 86(4):79-85. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/34499453>. Acesso em: 08 jul. 2023.

LUZURIAGA K.; SULLIVAN JL. Infectious mononucleosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1486]. **N Engl J**

**Med.** 2010;362(21):1993-2000. DOI 10.1056/NEJMc1001116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20505178/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

MARSHALL-ANDON, Tess; HEINZ, Peter. How to use the Monospot and other heterophile antibody tests. **Archives of Disease in Childhood-Education and Practice**, v. 102, n. 4, p. 188-193, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130396/>. Acesso em: 08 de jul. 2023.

MARTINS A. M; CARRILHO F; ALVES J; CARTILHO, C. Clínica Médica FMUSP- Volume 7. São Paulo, FMUSP editora. Goldman Lee, Schafer I Andrew. **Goldman-Cecil Medicina**. 25 ed. Rio de Janeiro 2018, Elsevier Saunders.

MONEM, S. A. *et al.* Peritonsillar abscess and infectious mononucleosis: an association or a different presentation of the same condition. **Irish medical journal**, v. 92 n. 2, p. 278-280, março, 1999. Disponível em: [http://archive.imj.ie//IMJPage\\_0\\_1.aspx?issueid=140](http://archive.imj.ie//IMJPage_0_1.aspx?issueid=140). Acesso em: 31 jun 2023.

NAGPAL, Bhuvan *et al.* Evaluation of infectious mononucleosis status among a cohort of dental students. **Int. J. Adv. Med**, v. 3, p. 116, 2016. Disponível em: <https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/242>. Acesso em: 08 jul. 2023.

NAUGHTON, P. *et al.* Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. **British journal of biomedical science**, v. 78, n. 3, p. 107-116, 2021. Acesso em: 08 de jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721513/>

ODUMADE, O. A., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2011). Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24 n. 1. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00044-10>. Acesso em: 13 jul. 2023.

OLIVEIRA, Juliana Linhares de *et al.* O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 6, p. 535-543, dez. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3190.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2023.

TAKÁCS, Andrea Tímea *et al.* Diagnosis of Epstein-Barr and cytomegalovirus infections using decision trees: an effective way to avoid

antibiotic overuse in paediatric tonsillopharyngitis. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 301, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328771/>. Acesso em: 08 de jul. 2023.

TAVARES, W.; MARINHO, L.A.C. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias** — 4a ed. Editora Atheneu – São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2015.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 6. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2021, 2v. (2.074) p.

## **FEBRES HEMORRÁGICAS**

**Elaine Barros de Alencar Costa**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/468473343281352>

<https://orcid.org/0009-0000-7669-2451>

**Karina e Silva Pereira**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/9928230147810303>

<https://orcid.org/0000-0002-9436-9778>

**Ana Júlia Moreno Rabelo**

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos

<https://lattes.cnpq.br/3786653343492113>

<https://orcid.org/0000-0003-1117-3719>

**Beatriz Lima Da Costa**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/5669080576816627>

<https://orcid.org/0000-0001-7865-4651>

**Cristiane de Sena Assis**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/7433010714414645>

<https://orcid.org/0009-0007-0151-1530>

**Lívia Maria Sousa Mesquita**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/2326937899455842>

<https://orcid.org/0009-0004-0060-4856>

**Jaqueline Feleol Mendes**

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos

<https://lattes.cnpq.br/3110244569678646>

<https://orcid.org/0009-0003-1441-2348>

**RESUMO:** As febres hemorrágicas são doenças graves e potencialmente fatais que podem afetar crianças, apresentando desafios significativos para os profissionais de saúde na pediatria. Neste capítulo, realizamos uma revisão de literatura abrangente para analisar os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos dessas enfermidades em pacientes pediátricos. Abordamos patologias como Dengue, Zika, Chikungunya e Febre Amarela, que apresentam manifestações clínicas variadas com evolução rápida, podendo levar a complicações graves. É necessária a busca de sinais de alerta e identificação das situações de urgência e emergência para conduta adequada. O diagnóstico em todos os casos deverá ser baseado na história clínica, exame físico completo e testes laboratoriais específicos. O conhecimento aprofundado dessas doenças é essencial para melhorar os resultados clínicos e minimizar os impactos negativos na saúde infantil.

Palavras-chave: Chikungunya; Dengue; Febre Amarela; Zika.

**ABSTRACT:** Hemorrhagic fevers are serious and potentially fatal illnesses that can affect children, presenting significant challenges for healthcare professionals in pediatrics. In this chapter, we perform a comprehensive literature review to analyze the clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of these conditions in pediatric patients. We address pathologies such as Dengue, Zika, Chikungunya and Yellow Fever, which have varied clinical manifestations with rapid evolution, which can lead to serious complications. It is necessary to search for warning signs and identify urgent and emergency situations for appropriate conduct. The diagnosis in all cases should be based on clinical history, complete physical examination and specific laboratory tests. In-depth knowledge of these diseases is essential to improve clinical outcomes and minimize negative impacts on child health.

Keywords: Chikungunya; Dengue; Yellow fever; Zika.

## DENGUE

### INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença febril aguda que apresenta a possibilidade de uma vasta evolução clínica, a qual pode variar de assintomática a grave.

(BRASIL, 2022) Essa patologia é causada por um arbovírus, da família flaviviridae e gênero Flavivírus, do qual estão incluídos quatro tipos distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Os vírus, que são hematógagos, são transmitidos por meio da picada do mosquito do gênero *Aedes* infectado, de modo que o *Aedes Aegypti* é o principal vetor no território brasileiro, além disso, esse animal é considerado transmissor enquanto viver. Posterior a infecção, os primeiros sintomas surgem após um período de incubação entre 5 a 7 dias, no entanto, sendo que a resposta imune é apenas para o sorotipo específico do causador da infecção. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016)

Ademais, a dengue é a virose com maior expansão no mundo, sendo que vêm sendo associada a elevada morbimortalidade. A doença se comporta de maneira inespecífica, porém pode tornar-se grave, de forma que a gravidade é determinada pelo extravasamento de fluidos da vascularização para o espaço intersticial e cavidades serosas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019) Nesse contexto, devido a dinamicidade dessa patologia faz-se necessário que o paciente infectado seja acompanhado cuidadosamente e que haja adequada organização dos serviços de saúde. Com isso, é possível que haja uma diminuição na ocorrência de óbitos por dengue. (BRASIL, 2016)

## **EPIDEMIOLOGIA**

A dengue é uma doença antiga que se apresenta na América há aproximadamente 400 anos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016) No Brasil, no ano de 1982 foram relatados os primeiros casos da doença na cidade de Boa Vista, em Roraima e, atualmente, as regiões Norte e Centro-oeste do país possuem as maiores taxas de incidência. (BRASIL, 2018).

O padrão de sazonalidade é uma característica marcante da dengue, com predomínio de casos entre os meses de janeiro e junho. Este período corresponde a elevados índices de chuva e umidade, o que favorece a proliferação do mosquito vetor. Além disso, as mulheres costumam ser mais acometidas que os homens e, verifica-se que o maior número de internações hospitalares ocorre em crianças menores de 15 anos de idade. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019)

## QUADRO CLÍNICO

A dengue pode ser dividida em 3 fases: febril, crítica e de recuperação, sendo a fase crítica de maior risco para evolução de desfechos mais graves da doença, uma vez que há maior propensão à ocorrência do extravasamento plasmático pelo aumento da permeabilidade capilar, que provoca maior instabilidade hemodinâmica para os pacientes pediátricos devido à maior dificuldade em compensar o extravasamento plasmático (HALSTEAD; DANS, 2019; WHO, 2009).

A primeira manifestação clínica da dengue é a febre, que possui duração de 2 a 7 dias, em geral associada a cefaleia, prostração, dores no corpo (mialgias e/ou artralgias) e exantema – associado ou não ao prurido. Na população pediátrica, a doença pode ser assintomática ou se apresentar com sinais e sintomas inespecíficos, semelhantes aos encontrados em outras síndromes virais, como apatia ou sonolência, recusa alimentar, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas, o que pode dificultar o seu diagnóstico de maneira precoce (BRASIL, 2016).

Nos menores de dois anos de idade, os sintomas cefaleia, mialgias e artralgias podem se manifestar por choro persistente e irritabilidade, geralmente sem manifestações respiratórias, podendo confundir-se com outros quadros infecciosos febris próprios dessa faixa etária (BRASIL, 2007). As manifestações hemorrágicas podem ocorrer em 5% a 30% dos casos. Caracterizam-se principalmente por gengivorragia, epistaxe ou metrorragia e petéquias de aparecimento entre o terceiro ou quarto dia, que surgem habitualmente nos pés, pernas, axilas e palato, podendo ser induzidas pela prova do laço.

A forma hemorrágica se apresenta com febre de início súbito, acompanhada de vários sinais e sintomas, similares àqueles da dengue clássica. Após o terceiro ao oitavo dia de evolução, os sinais e sintomas clínicos são associados com hemoconcentração (extravasamento plasmático) e plaquetopenia abaixo de  $100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ , com sangramento espontâneo, principalmente digestivo e urinário. Esses pacientes devem ser acompanhados com maior rigor a partir do terceiro dia, pois podem apresentar sinais e sintomas que precedem a gravidade da doença, como dor abdominal contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários e queda brusca da

temperatura, levando à hipotermia, cianose, lipotímia, hipotensão arterial convergente, hipotensão postural, sangramento volumoso, agitação psicomotora, letargia, taquicardia, pulso fino, sudorese profusa e fria e com diminuição de diurese (BRASIL, 2007).

## **DIAGNÓSTICO**

A dengue tem amplo espectro clínico, mas as principais doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial, além das outras arboviroses em circulação (Zika, Chikungunya, Oropuche, febre amarela, etc.) são: influenza, sarampo, rubéola, mononucleose, escarlatina e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas. Nos casos de dengue grave deve-se também fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças como: meningococcemia, leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, assim como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos (SILVA, ANGERAMI, 2007; BRASIL, 2019).

Os métodos utilizados para o diagnóstico laboratorial da dengue incluem a detecção do vírus ou/e de algum dos seus componentes (antígeno de dengue, genoma viral) ou provas sorológicas (pesquisa de anticorpos da classe IgM e IgG) (BRASIL, 2016)

## **TRATAMENTO**

O tratamento da dengue é baseado no estadiamento clínico dos pacientes em quatro grupos de risco (A, B, C ou D), de acordo com dados obtidos na anamnese e no exame físico. Essa é uma classificação dinâmica, pois durante a evolução do quadro, o paciente pode passar para outro grupo em poucas horas (SBP, 2019; BRASIL, 2021).

O grupo A é tipificado por ausência de sinais de alarme, sem comorbidades ou condições clínicas especiais e possui prova do laço negativa. Nessa categoria, os exames laboratoriais são realizados de acordo com critério médico, prescreve-se paracetamol e/ou dipirona, com repouso e hidratação oral. Evita-se o uso de salicilatos ou anti-inflamatórios não esteroides pelo potencial hemorrágico. No grupo B, há ausência de sinais de alarme, apresenta petéquias ou prova do laço positiva e comorbidade crônica ou condição clínica especial. É obrigatório

hemograma para todos os pacientes, a fim de avaliar hemoconcentração. Além disso, o paciente permanece em observação até resultado dos exames. Prescreve-se paracetamol e/ou dipirona. Por conseguinte, se o hematócrito estiver normal, segue-se as recomendações para o grupo A, entretanto, em caso de hemoconcentração, faz-se necessário manter o paciente internando e conduzir como grupo C (BRASIL, 2016; SBP, 2019).

O grupo C é caracterizado por presença de algum sinal de alarme, necessita de reposição volêmica imediata e observação até estabilização por no mínimo 48 horas. Ademais, é obrigatório para a investigação hemograma completo, dosagem de albumina sérica e transaminases, ultrassonografia de abdome e radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Laurell), outros exames como glicemia, ureia, creatinina, podem ser solicitados consoante indicação médica. Proceda-se com hidratação e avaliação do hematócrito, na ausência de melhora desse, repete-se a fase de expansão até três vezes, se houver melhora, inicia-se a fase de manutenção, caso contrário, conduz o paciente como grupo D (BRASIL, 2016). A presença de sinais de choque, sangramento grave ou disfunção grave de órgãos enquadra o paciente no grupo D. Os exames obrigatórios são mesmos detonados para o grupo C. Outrossim, a reposição volêmica deve ser imediata, em caso de resposta insatisfatória, a conduta depende do hematócrito, pode-se utilizar expansores plasmáticos como albumina ou coloides sintéticos, concentrado de hemácias, plasma ou plaquetas, vitamina K endovenosa e crioprecipitado. Todavia, em caso de melhora clínica e laboratorial segue as recomendações do grupo C (BRASIL, 2016; SBP, 2019).

## **PREVENÇÃO**

A principal estratégia para prevenção da dengue é o controle do mosquito vetor, *Aedes aegypti*, por meio da combinação de diversas ações/atividades. Entre esses métodos destacam-se o químico (uso de inseticidas), biológico (larvicida) e mecânico (manter hermeticamente fechados recipientes que armazenem água, como caixa de água; eliminar água acumulada em vasos de plantas; limpar calhas e lajes das casas). Não obstante, além dessas medidas convencionais, estão em desenvolvimento outras formas de combate ao vetor como liberação de machos

geneticamente modificados capazes de esterilizar a fêmea e introdução da bactéria *Wolbachia* nos mosquitos, tornando-os resistentes ao vírus da dengue (BRASIL, 2009; KULARATNE et al., 2022).

## **FEBRE AMARELA**

### **INTRODUÇÃO**

A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda de rápida evolução e elevada mortalidade, principalmente nas formas graves. A patologia é causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, um protótipo da família *Flaviviridae*, sendo que já foram detectados cerca de 7 genótipos diferentes, dos quais dois estão em circulação na América do Sul. Nesse sentido, o vírus é transmitido ao homem por meio da picada do mosquito das espécies *Haemagogus* e *Aedes* infectados. Para que isso ocorra há dois ciclos de transmissão, o silvestre e o urbano, aquele envolve a infecção entre primatas não humanos e por acidente os homens e, este resulta na transmissão do vírus entre humanos, os quais são considerados os únicos reservatórios e hospedeiros, além de não haver registros no Brasil desde 1942. Ademais, não existem formas transmissíveis de pessoa a pessoa. (BRASIL, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018)

A suscetibilidade à infecção é considerada universal, porém ela confere uma imunidade que pode se estender por toda a vida. No que diz respeito ao espectro clínico, a febre amarela pode apresentar formas assintomáticas até formas graves, as quais podem gerar letalidade, sendo que as formas leves e moderadas representam entre 20% e 60% dos casos. Nesse contexto, após um indivíduo ser infectado, as primeiras manifestações surgem após o período de incubação, que dura de 3 a 6 dias. Além disso, clinicamente, há uma divisão das manifestações da febre amarela em três fases diferentes, que são as fases de infecção, de remissão e a tóxica. (BRASIL, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018)

## **EPIDEMIOLOGIA**

A febre amarela é considerada endêmica na maior parte do território brasileiro, excetuando-se a região litorânea. Ela possui ocorrência sazonal e prevalece nos meses de janeiro a abril, os quais são períodos de maior índice pluviométrico e de maior atividade agrícola, assim, favorece a manutenção dos vetores. Além disso, a doença acomete de forma majoritária os homens com mais de 15 anos, o que é explicado pelo risco ocupacional. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018)

A vigilância epidemiológica possui como principais objetivos a detecção precoce e redução dos riscos de transmissão amarela urbana e silvestre para os humanos. Outrossim, a doença é de notificação compulsória e de caráter imediato, em até 24 horas, para isso há o preenchimento da Ficha de Notificação da Febre Amarela, e posteriormente deve ser inserida no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). A vigilância entomológica é uma ferramenta imprescindível para complementar a vigilância da febre amarela, já que, historicamente, a transmissão no Brasil predomina-se no ciclo silvestre. (BRASIL, 2022)

## **QUADRO CLÍNICO**

A grande maioria – cerca de 90% dos casos de febre amarela – caracteriza-se pelas formas leves e assintomáticas, de difícil diagnóstico, portanto, subnotificadas (Johansson et al, 2014). Essas formas são mais frequentes em crianças de baixa idade cujas mães vacinadas transmitiram anticorpos do tipo IgG por via transplacentária e em indígenas, que além dos anticorpos maternos, adquirem imunidade ao longo da sua vida, e são raramente diagnosticadas, exceto em vigência de epidemias (Vasconcelos, 2003).

Os sintomas iniciais da febre amarela incluem o início súbito de febre, calafrios, cefaleia, dores nas costas, dores no corpo em geral, náuseas e vômitos, fadiga e fraqueza. A maioria das pessoas melhora após estes sintomas iniciais, mas cerca de 15% desenvolvem a forma mais grave da doença com febre alta, icterícia, hemorragia (principalmente do trato

gastrointestinal) e, eventualmente, choque e insuficiência de múltiplos órgãos (CARVALHO; SOARES JUNIOR, 2012). Cerca de 20% a 50% das pessoas que desenvolvem doença grave podem evoluir para óbito (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2013).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico das formas leve e moderada pode ser confundido com outras doenças infecciosas do sistema respiratório, digestivo ou urinário. Por outro lado, as formas graves com quadro clínico clássico ou fulminante devem ser diferenciadas de malária, leptospirose, febre maculosa, febre hemorrágica do dengue e dos casos fulminantes de hepatite. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por isolamento do vírus, detecção de antígeno em amostras de sangue ou tecido e por sorologia. Também podem ser realizados exames histopatológicos em tecidos pós morte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

## **TRATAMENTO**

O tratamento para febre amarela é de suporte, uma vez que não existe medicamento específico para a doença. Nesse sentido, casos clinicamente leves ou moderados, caracterizados por paciente em regular estado geral, sem vômitos, sem sinais de hemorragia e nível de consciência normal devem ser tratados em regime ambulatorial, prescreve-se hidratação oral imediata e sintomáticos, como dipirona ou paracetamol, sendo que o último deve ser evitado quando possível e não deve ultrapassar três gramas por dia se administrado. Ainda, orienta-se quanto a necessidade de retorno ao serviço de saúde na ocorrência de piora dos sintomas ou surgimento de icterícia, hemorragias ou vômitos (BRASIL, 2017).

As formas moderadas a graves em que o paciente se apresenta em regular ou mal estado geral, desidratado, com vômitos e sem hemorragias ativas é recomendado hospitalização em unidade de terapia intensiva, prescreve-se sintomáticos conforme mencionado para as formas leves, hidratação oral ou parenteral (BRASIL, 2017).

## **PREVENÇÃO**

A vacinação é a principal forma de profilaxia contra a febre amarela, sendo constituída de vírus vivo atenuado, e confere imunidade cerca de dez dias após sua aplicação. O esquema vacinal é composto por uma dose única aos 9 meses de idade nas Áreas Com Recomendação de Vacina (ACRV), sendo administrado 0,5 ml por via subcutânea. Vale ressaltar, que é permitido a vacinação simultânea com a maioria das vacinas do Calendário Nacional de Vacinação, entretanto, para as vacinas de tríplice viral e tetra viral, recomenda-se intervalo de 30 dias entre as aplicações, salvo condições especiais, o mesmo pode ser reduzido para 15 dias (BRASIL, 2021; SBP 2018). As reações adversas a vacina podem ser locais como dor, eritema e endurecimento, ou gerais como febre, mialgia e cefaleia, enquanto os efeitos graves como anafilaxia, doença vicerotrópica e doença neurológica são raros (SBP, 2018).

Apesar da vacinação conferir imunidade para toda a vida, é necessário precauções em alguns grupos populacionais, por exemplo, idosos com mais de 60 anos, gestantes, e mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses. Além disso, é contraindicada para crianças menores de 6 meses, casos de hipersensibilidade aos componentes da vacina, pacientes infectados pelo HIV com  $< 200$  CD4/mm<sup>3</sup>; pós transplante de órgãos e tratamento com imunossupressores (BRASIL, 2021).

## **CHIKUNGUNYA E ZIKA**

### **INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA**

A chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), da família Togaviridae e do gênero Alphavirus. A viremia persiste por até dez dias após o surgimento das manifestações clínicas. A transmissão se dá através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas pelo CHIKV. Casos de transmissão vertical podem ocorrer quase que exclusivamente no intraparto de gestantes virêmicas e, muitas vezes, provoca infecção neonatal grave.

Pode ocorrer transmissão por via transfusional, todavia é rara se os protocolos forem observados.

O nome chikungunya deriva de uma palavra em Makonde, língua falada por um grupo que vive no sudeste da Tanzânia e norte de Moçambique. Significa “aqueles que se dobram”, descrevendo a aparência encurvada de pessoas que sofrem com a artralgia característica. O CHIKV foi isolado inicialmente na Tanzânia por volta de 1952. Desde então, há relatos de surtos em vários países do mundo. Nas Américas, em outubro de 2013, teve início uma grande epidemia de chikungunya em diversas ilhas do Caribe. Em comunidades afetadas recentemente, a característica marcante é epidemias com elevadas taxas de ataque, que variam de 38% a 63%.

A Zika é uma arbovirose causada pelo vírus Zika (ZIKV). Arboviroses são doenças causadas por vírus (arbovírus) transmitidos por meio da picada de mosquitos, principalmente fêmeas. O vírus Zika (ZIKAV) é um flavivírus transmitido aos seres humanos principalmente por mosquitos *Aedes* (subgênero *Stegomyia*). Outros modos documentados de transmissão incluem exposição sexual, intrauterina, perinatal, laboratorial e provavelmente transfusão de sangue. Quando a doença clínica ocorre, ela geralmente é leve, com sintomas clínicos característicos de erupção cutânea maculopapular, febre, artralgia e/ou conjuntivite não purulenta. No entanto, a infecção por ZIKAV durante a gravidez pode causar resultados adversos, como perda fetal, microcefalia congênita ou outras anomalias cerebrais graves. A síndrome de Guillain-Barré (SGB) e casos raros de encefalopatia, meningoencefalite, mielite, uveíte, parestesia e trombocitopenia grave também foram relatados após a infecção pelo ZIKAV.

A infecção pelo vírus Zika pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, pode apresentar quadro clínico variável, desde manifestações brandas e autolimitadas até complicações neurológicas e malformações congênitas. Estudos recentes indicam que mais de 50% dos pacientes infectados por Zika tornam-se sintomáticos. O período de incubação da doença varia de 2 a 7 dias.

## QUADRO CLÍNICO

A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, alguns estudos mostram que até 70% apresentam infecção sintomática. A doença pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica.

Na fase aguda, ocorre o início súbito dos sintomas, caracterizado por febre alta, exantema e dor articular intensa. Já na fase subaguda, a febre cessa e a artralgia se destaca com maior persistência ou agravamento na região distal, incluindo punhos e tornozelos. Com a persistência desses sintomas, o paciente entra na fase crônica da doença, sendo mais comum a artralgia inflamatória nas mesmas articulações afetadas durante os estágios agudos. Essa fase pode permanecer até três anos após os primeiros sintomas.

As formas graves do Chikungunya acometem principalmente pacientes com comorbidades, crianças e pacientes com idade acima de 65 anos, podendo ser fatal.

A infecção pelo vírus Zika pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, pode apresentar quadro clínico variável, desde manifestações brandas e autolimitadas até complicações neurológicas e malformações congênitas.

O quadro clínico inclui *rash* maculopapular frequentemente acompanhado de prurido, febre baixa (37,8 a 38,5°C), artralgia (principalmente nas articulações dos pés e mãos) e conjuntivite não purulenta. Outras manifestações são mialgia, cefaleia, dor retro orbitária e astenia. Pode haver também edema periarticular, linfonodomegalia, úlceras orais, dor abdominal, náuseas e diarreia. Na maioria dos pacientes, os sintomas são usualmente leves e apresentam resolução espontânea após cerca de 2 a 7 dias. No entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês.

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Essa forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou malformações congênitas.

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil é definido como caso suspeito, caso suspeito de pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de um dos seguintes sinais e

sintomas: febre, hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta, artralgia/poliartralgia, edema periarticular.

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de Chikungunya é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área. Independentemente do teste, a amostra deverá ser enviada com uma via da Ficha Epidemiológica (Notificação/Investigação, modelo Sinan) (BRASIL, 2022).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo CHIKV pode ser realizado de forma direta, por meio do isolamento viral e da pesquisa do RNA viral em diferentes amostras clínicas, ou de forma indireta por intermédio da pesquisa de anticorpos específicos.

Na fase crônica da infecção pelo CHIKV é feito por meio da sorologia. É importante o diagnóstico diferencial com outras doenças que têm acometimento articular, razão pela qual se deve investigar marcadores de atividade inflamatória e imunológica.

Os sintomas da infecção pelo ZIKV são inespecíficos e podem se confundir com sintomas de outras doenças, como chikungunya e dengue causada por arbovírus, assim o diagnóstico laboratorial desempenha um papel vital nas regiões onde o vírus circula.

O diagnóstico laboratorial específico baseia-se principalmente na detecção do RNA viral a partir de espécimes clínicos. Em amostras de sangue é possível a detecção pelo período de 1 a 5 dias após o início dos sintomas. Resultados negativos não excluem o diagnóstico, pois a sensibilidade do RT-PCR é estimada em 40%.

Devido a maior persistência do vírus na urina, quando o paciente se encontrar após o 5º dia de doença realizar o RT-PCR na urina, sendo indicado a realização até o 15º dia do início dos sintomas. Em geral, considera-se que os testes sorológicos possam detectar o IgM a partir do 4º dia e o IgG a partir do 12º dia. A sorologia para Zika em populações com circulação simultânea ou prévia de outros flavivírus são passíveis de imprecisão devido ao risco de reação cruzada, levando a resultados falso positivos.

Para o Ministério da Saúde do Brasil, caso confirmado por critério laboratorial é aquele que atende à definição de caso suspeito de Zika e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados: Isolamento viral, Detecção de RNA viral por RT-PCR ou Sorologia IgM.

## **TRATAMENTO E PREVENÇÃO**

Até o momento não há tratamento antiviral específico para Zika e Chikungunya. A terapia utilizada para o tratamento das doenças, portanto, é baseada na analgesia e suporte. É necessário reforçar a hidratação oral dos infectados. Recomenda-se tratamento não farmacológico, concomitante ao tratamento farmacológico, por meio de fisioterapia e/ou de exercícios de intensidade leve ou moderada e de crioterapia (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Quanto à escolha das drogas, esta deve ser feita após avaliação de cada quadro, com aplicação de escalas de dor condizentes com faixa etária e respectiva fase da doença.

Os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides não tem recomendação de uso na fase aguda da doença. Não se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e outros anti-inflamatórios em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas descritas nas infecções por outros flavivírus. No caso de manchas vermelhas e coceira na pele, os anti-histamínicos podem ser considerados.

É necessário estar atento à avaliação hemodinâmica para a instituição de terapia de reposição de volumes e do tratamento de complicações. Igualmente importante é avaliar a existência de disfunção renal, sinais e sintomas neurológicos, insuficiência hepática, acometimento cardíaco, hemoconcentração e plaquetopenia. Atenção especial deve ser dada aos casos em que as doenças associadas estejam presentes. A doença de base pode descompensar e contribuir para a ocorrência de óbitos.

Gestantes com suspeita de Chikungunya (fase aguda) devem ser acompanhadas diariamente pelo risco de sofrimento fetal. Todos os recém-nascidos cujas mães tiveram sintomas iniciados em até sete dias antes do parto devem ser mantidos internados para observação, pelo período de até

sete dias, acompanhados da mãe. Gestantes com suspeita de Zika devem ser acompanhadas conforme protocolos vigentes para o pré-natal, desenvolvidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2017).

Atualmente, não há vacinas ou terapias específicas para os vírus Chikungunya (CHIKV) ou vírus Zika (ZIKV) viáveis disponíveis. Portanto, o controle do vetor é o principal método para a prevenção e controle de doenças transmitidas por mosquitos, seja pelo manejo integrado de vetores ou pela prevenção pessoal.

A melhor prevenção, sendo esta a principal e mais eficaz, é evitar a proliferação do mosquito eliminando água armazenada que pode se tornar possíveis criadouros, como em vasos de plantas, pneus, garrafas plásticas, piscinas sem uso e em manutenção, e até mesmo em recipientes pequenos como tampas de garrafas. Medidas de proteção individual para evitar picadas de mosquitos devem ser adotadas, a proteção contra picadas de mosquito é necessária principalmente ao longo do dia.

Repelentes e inseticidas também podem ser usados, seguindo as instruções do rótulo. Usar repelentes à base de DEET (N-N-dietilmetatoluanida), IR3535 ou de Icaridina nas partes expostas do corpo. Em crianças menores de 2 anos de idade, não é recomendado o uso de repelente sem orientação médica. Para crianças entre 2 e 12 anos, usar concentrações de até 10% de DEET, no máximo 3 vezes ao dia.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As arboviroses somam um grupo de doenças de saúde pública em que os profissionais de saúde devem ter o conhecimento sobre suas manifestações clínicas afim de atuarem de forma rápida para prevenção de agravos, assim como também atuarem na prevenção dessas doenças.

Por conseguinte, ao exposto, verifica-se a importância sobre o assunto das arboviroses, uma que vez que é imprescindível a abordagem multidisciplinar e o manejo rápido e adequado dessas doenças, a fim de minimizar as possíveis complicações. Além disso, torna-se evidente que não só a educação em saúde da população, mas também a adoção de políticas públicas pelas esferas governamentais como necessária para o combate ao mosquito vetor, promovendo assim, qualidade de vida para tais indivíduos.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Febre Amarela. Porto Alegre, 2013.p.22-45. Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/febre-amarela-informativo-atualizado13022017/>. Acesso em: 19 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 16 de 2018** [recurso eletrônico] - v 49, n° 23, 15 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico] – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, p. 623-654 e 693-712. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p. 53-87. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança** [recurso eletrônico] – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual de manejo clínico da febre amarela** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, p. 9-56. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acesso em: 12 julho 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela. **Guia para Profissionais de Saúde**. Brasília, 1ª Edição, p. 1-72. 2018.

CARVALHO, S. H.; SOARES JUNIOR, J. Febre amarela; Minas Gerais, 2012. 67 p. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4627.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2023.

FALCÃO, Melissa *et al.* **Guia de manejo da infecção pelo vírus zika.** Sociedade Brasileira de Infectologia. Rio de Janeiro, v. 3, n. 8, p. 25-50. Disponível em: [http://www.sierj.org.br/artigos/Guia\\_Manejo\\_Zika\\_SBI.pdf](http://www.sierj.org.br/artigos/Guia_Manejo_Zika_SBI.pdf). Acesso em: 14 julho 2023.

HALSTEAD, S. B.; DANS, L. F. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. **The Lancet Child and Adolescent Health Journal**, [S. l.], v. 3, n. 10, p. 734-741, out. 2019. DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30205-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30205-6). Disponível em: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/09/halstead2019.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2023.

HILLS, Susan L.; FISCHER, Marc; PETERSEN, Lyle R. Epidemiology of Zika virus infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. suppl\_10, p. S868-S874, 2017.

KULARATNE, Senanayake Abeysinghe; DALUGAMA, Dalugama. **Dengue infection: Global importance, immunopathology and management.** Clinical Medicine. v. 22, n. 1, p. 9 – 13.2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>. Acesso em: 09 jun. 2023.

SHANKAR, A.; PATIL, A. A.; SKARIYACHAN, S. **Recent perspectives on genome, transmission, clinical manifestation, diagnosis, therapeutic strategies, vaccine developments, and challenges of zika virus research.** Frontiers in Microbiology, v. 8, n. SEP, p. 1-14, 2017.

SILVA, Joice de Fátima Laureano Martins da *et al.* Aspectos clínicos, aspectos epidemiológicos e distinção entre chikungunya, dengue e zika vírus. **Revista Científica UNIFAGOC.** Viçosa, 2020. Disponível em: <https://revista.unifagoc.edu.br/index.php/saude/article/download/658/605>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Infectologia. Departamento Científico de Emergência. Departamento Científico de Terapia Intensiva. **Guia Prático de Atualização: Dengue** [recurso eletrônico]. Brasil, 2019. 21p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento de Imunizações. Departamento de Infectologia. **Documento científico: Prevenção da Dengue – Vacina.** Brasil, 2016. 4p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamentos Científicos de Infectologia e Imunizações. **Nota informativa:** Febre Amarela. Brasil, 2018. 15p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). **Febre amarela em pacientes adultos: manejo imediato das formas clínicas.** São Paulo, p. 1-12. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Febre amarela – nota informativa: departamentos científicos de infectologia e imunizações.** São Paulo, p. 1-15. 2018

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, France: WHO Press, 2009. ISBN 978 92 4 154787. Disponível em: [http://www.enivd.de/den\\_di\\_2009.pdf](http://www.enivd.de/den_di_2009.pdf). Acesso em: 14 jul. 2023.

CARVALHO, S. H.; SOARES JUNIOR, J. **Febre amarela;** Minas Gerais, 2012. 67 p. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4627.pdf>

## **HANTAVIROSE**

**Fernando Holanda Vasconcelos**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/9273341558020469>

<https://orcid.org/0000-0003-1054-3765>

**Paula Mickaelle Tonaco Silva**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/5751061615928082>

ORCID:0009-0009-1874-5418

**Bruna Carolina Miranda de Carvalho**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/7542110456672529>

<https://orcid.org/0000-0002-8171-0586>

**Hugo Cavalcanti de Oliveira Melo**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/9386504810392800/>

<https://orcid.org/0000-0002-9739-6544>

**Juliana Bessa Morato**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/5183672064355425>

<https://orcid.org/0000-0002-9869-3073>

**Manalde Ferreira da Silva**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/9806251098771610>

<https://orcid.org/0000-0002-9772-9644>

**Marcos Antonio Silva Batista**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/7924111463464336>

<https://orcid.org/0000-0002-6746-1923>

**RESUMO:** Introdução: As hantavíroses constituem antropozoonoses, de distribuição mundial, que podem se manifestar como duas grandes síndromes clínicas: febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), e a síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH), prevalente no Brasil. A importância dessa virose pode ser destacada pela sua alta letalidade, a qual gira em torno de 41%. Logo o presente trabalho se fundamentou em abordar os principais aspectos relacionados a essa doença, com a finalidade de disseminar conhecimento científico atualizado. Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo baseado em uma revisão integrativa da literatura, na qual foram pesquisados artigos entre os anos de 2010 a 2023 nas bases de dados bibliográficos PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Periódicos Capes e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Discussão: As hantavíroses são infecções virais causadas pelo hantavírus, constituídos por uma molécula de RNA de fita simples, cuja transmissão se dá mediante a inalação de aerossóis com partículas virais, oriundas de excretas de pequenos roedores infectados, pertencentes à ordem Rodentia. Vale destacar que a hantavírose é de notificação compulsória no Brasil, predominando no Sul, Centro-Oeste e Sudeste. O diagnóstico ocorre quando a amostra for reagente para IgM e ou tiver apresentado um aumento de cerca de 4x nos níveis de IgG. Não há tratamento específico para as hantavíroses, fundamentando-se em medidas de suporte. Considerações finais: Portando as hantavíroses constituem um problema de saúde pública, para a qual medidas preventivas devem ser fomentadas, a exemplo do controle da população de roedores transmissores, a fim de reduzir sua transmissão, proporcionando, assim, uma saúde pública de maior efetividade.

Palavras-chave: Hantavíroses; Síndrome pulmonar por hantavírus; Febre hemorrágica com síndrome renal; Prevenção.

**ABSTRACT:** Introduction: Hantaviruses are anthroponosis, with worldwide distribution, which can manifest as two major clinical syndromes: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS), prevalent in Brazil. The importance of this virus can be highlighted by its high lethality, which is around 41%. Therefore, the present work was based on briefly addressing the main aspects related to this disease, with the purpose of disseminating updated scientific knowledge. Methodology: This is a descriptive study based on an integrative literature review, in which articles between the years 2010 to 2023 were searched in the bibliographic databases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Periódicos Capes and Literatura Latino- American and Caribbean Health Sciences. Discussion: Hantaviruses are viral infections caused by the hantavirus,

consisting of a single-stranded RNA molecule, whose transmission occurs through the inhalation of aerosols with viral particles, originating from the excreta of small infected rodents, belonging to the order Rodentia. It is worth noting that hantavirus disease is notifiable in Brazil, predominantly in the South, Midwest and Southeast. Diagnosis occurs when the sample is reactive for IgM and or has shown an increase of about 4x in IgG levels. There is no specific treatment for hantaviruses, based on supportive measures. Final considerations: Therefore, hantaviruses constitute a public health problem, for which preventive measures should be promoted, such as control of the population of transmitting rodents, in order to reduce their transmission, thus providing a more effective public health.

**Keywords:** Hantaviruses; hantavirus pulmonary syndrome; Hemorrhagic fever with renal syndrome; Prevention.

## **INTRODUÇÃO:**

As hantaviruses são antropozoonoses causadas por um RNA vírus da família Hantaviridae, que tem por reservatórios naturais principalmente os roedores silvestres, e, em menor escala, os marsupiais, morcegos e insetívoros (GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019). Desse modo, a doença é transmitida sobretudo por meio da inalação de aerossóis originados da urina, das fezes e saliva desses animais infectados. (BRASIL, 2021).

A hantavirose se manifesta em uma fase prodromática inicial cujas manifestações mais observadas são: febre, mialgias, dor lombar, cefaleia, astenia, náuseas e vômitos (BRASIL, 2021). Dessa maneira, a evolução desse quadro de sintomas gerais para tosse seca deve indicar a suspeição do surgimento de uma fase clínica mais grave, a temida fase cardiopulmonar. A referida fase inicia-se por uma tosse predominantemente seca, mas que a depender do caso, pode ser produtiva. Além disso, há taquidispneia, taquicardia e hipoxemia que podem descompensar o paciente rapidamente, demandando uma suspeita diagnóstica urgente (BRASIL, 2021).

Por fim, o diagnóstico da doença é dado por meio de suspeita clínica devido epidemiologia favorável, somada a exames laboratoriais (GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019). Não há tratamento

específico para a doença, logo, dada a forte suspeita de SCPH, o paciente deve ser transferido rapidamente para um leito de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ambiente no qual receberá terapia de suporte. Assim, pode envolver oxigenoterapia, terapias de reposição de fluidos e até mesmo hemodiálise (BRASIL, 2021).

Nesse sentido, dada a importância das hantavirose, o presente artigo objetiva concatenar os principais aspectos dessa doença, abordando acerca da epidemiologia, principais manifestações clínicas, diagnóstico e manejo dessa virose, considerando-se o que há de mais recente na literatura.

## **METODOLOGIA:**

Trata-se de um estudo descritivo baseado em uma revisão integrativa da literatura, na qual foram pesquisados artigos entre os anos de 2010 a 2023 nas bases de dados bibliográficos PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Periódicos Capes e Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da Saúde. Foram coletados dados a respeito da situação epidemiológica das hantavirose no Brasil, a partir do banco de dados do SINAN (sistema de informações de agravos e notificação). Os descritores em Ciência da Saúde foram “síndrome cardiopulmonar por hantavirose”, “manifestações clínicas”, “etiologia” e “diagnóstico”. Foram selecionados 20 artigos para embasar esse estudo.

## **DISCUSSÃO**

### **a) DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA**

As hantavirose constituem um grupo de doenças febris, com acometimento sistêmico, de distribuição mundial, transmitidas mediante o contato com excretas de roedores infectados, cujo agente etiológico é o Hantavírus (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015). Este compõe um grupo de vírus envelopados, constituídos por material genético composto por uma fita simples de RNA, de sentido positivo, pertencente ao gênero Orthohantavirus e à família Hantaviridae (MATTAR, GUZMAN; FIGUEIREDO, 2015 e JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

A infecção pelos hantavírus pode se manifestar como 2 grandes síndromes: a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), endêmica na Ásia e na Europa, e a síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH), prevalente em países do continente americano, como o Brasil (KRUGER *et al.*, 2015; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020). Em relação a isso, há 7 variantes de hantavírus no Brasil, as quais cursam com o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH) em humanos: Araraquara, Juquitiba/araucária, Castelo dos Sonhos, Anajatuba, Laguna Negra, Paranoá e Rio Mamoré (MILHOLLAND *et al.*, 2018; BRASIL, 2021).

Nesse sentido, as principais espécies de roedores silvestres reservatórios de hantavírus, responsáveis por sua transmissão, no Brasil são: *Necromys lasiurus*, reservatório da variante Araraquara, *Oligoryzomys nigripes*, reservatório da variante Juquitiba, *Oligoryzomys utiaritensis*, reservatório do vírus Castelo dos Sonhos, e *Calomys callidus*, reservatório do vírus Laguna Negra (DE OLIVEIRA *et al.*, 2014; BRASIL, 2021).

Em relação aos aspectos epidemiológicos das hantaviroses no Brasil, ressalta-se que estas são de notificação compulsória, tendo sido registrados 1.072 casos confirmados entre 2010 e 2022, com 442 óbitos, apresentando, assim, uma letalidade de 41% (SINAN, 2023). Entre as regiões brasileiras, no mesmo período, houve uma preponderância do número de casos confirmados no Sudeste, Centro-Oeste e Sul, sendo que este apresentou o maior número de casos, com 426 casos, enquanto que o Centro-oeste apresentou a maior taxa de incidência, com 1,76 casos para cada 100.000 habitantes. Em relação ao Nordeste, foram registrados apenas 3 casos no período supracitado, o que pode sugerir uma falha do sistema de saúde em identificar ou notificar os casos de hantaviroses (SINAN, 2023).

A infecção pelos hantavírus apresenta um caráter sazonal, associado aos períodos de colheita de safras no campo, bem como ao aumento populacional dos roedores silvestres (KHALIL *et al.*, 2019; MILHANO *et al.*, 2017). Nesse sentido, no Brasil, analisando o período entre 2010 e 2022, tem-se que na região Norte 69% dos casos ocorreram entre janeiro e junho, no Sudeste 73,2% dos casos ocorreram entre março e agosto, já no Sul a preponderância dos casos ocorreu entre julho e dezembro com 61,2% do total e no Centro-Oeste houve um maior

registro de casos entre abril e setembro, com 58% do total. Faz-se inviável analisar o padrão de sazonalidade dos casos na região Nordeste no período supracitado, uma vez que houve registro de apenas 3 casos no período (SINAN, 2023).

Ainda no que tange aos aspectos epidemiológicos das hantavirose no Brasil, a maioria dos casos, cerca de 70%, acomete homens entre 20 e 49 anos, sobretudo na zona rural, com forte associação a atividade laborais relacionadas à agricultura. A população com menos de 19 anos apresenta em média cerca de apenas 12% dos casos. Ademais, 90% dos pacientes infectados requerem hospitalização, com uma taxa de letalidade que gira em torno de 40%, o que denota a gravidade dessa doença (FONSECA; OLIVEIRA; DUARTE, 2018; BRASIL, 2021).

## **b) FISIOPATOLOGIA**

A transmissão do hantavírus ao homem dá-se mediante a inalação de aerossóis com partículas virais, oriundas da urina, fezes e saliva de pequenos roedores infectados, que albergam o vírus sem manifestar a doença. Vale destacar também outras formas de transmissão mais raras, como a ingestão de alimentos contaminados com secreções de roedores ou o contato direto do vírus com mucosas, e ainda relatos de infecção mediante a mordedura desses animais (JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020). Destaca-se ainda que já foram registrados casos de transmissão entre pessoas do hantavírus Andes na Argentina e no Chile (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010; BRASIL, 2021).

Os principais roedores transmissores no continente americano são pertencentes à ordem *Rodentia*, família *Muridae* e subfamília *Sigmodontinae*. Na Ásia e na Europa, por sua vez, ganha destaque os roedores das subfamílias *Murinae* e *Arvicolinae*, e dos gêneros *Apodemus* e *Clethrionomys* (MILHOLLAND *et al.*, 2018; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

Nesse sentido, uma vez ocorrida a inalação do hantavírus, a partir de aerossóis oriundos de excretas de roedores infectados, o vírus alcança o parênquima pulmonar, sendo captado por macrófagos teciduais e transportado até os linfonodos de drenagem. Logo, a partir disso, o vírus invade as células linfonodais, replicando-se e disseminando-se, por

consequente, para órgãos distantes, pelos quais tenha tropismo (BRASIL, 2013).

Vale ressaltar que foi verificado que o tropismo dos hantavírus, além do acometimento de plaquetas, é voltado sobretudo para o endotélio vascular do coração, rim, pulmão e órgãos do sistema reticuloendotelial (HJELLE, 2022).

Logo, compreende-se que lesão tecidual relacionada à hantavirose remete à resposta imune do hospedeiro, a qual ocorre por meio da produção de citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), a interleucina 1, o interferon gama, o fator ativador de plaquetas e os leucotrienos pelos macrófagos teciduais, devido ao estímulo de linfócitos, principalmente o linfócito T CD8. A partir disso, essas citocinas inflamatórias aumentam a permeabilidade pulmonar (em relação à SCPH) e renal (em relação à FHSR). Ademais, as hantavirose, além de alterações na permeabilidade endotelial, evoluem em 80% dos casos com trombocitopenia (HJELLE, 2022).

Nesse contexto, tem-se que as lesões histopatológicas relacionadas à febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) abrangem a transudação de líquido para o retroperitônio, o edema e congestão renal, a hemorragia perirrenal e a degeneração tubular (BRASIL, 2013). Já a síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) cursa com transudação de líquido para o espaço alveolar, provocando edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda, além disso, anormalidade histológicas associadas podem incluir pneumonite intersticial com infiltrado de células mononucleares, deposição hialina nos alvéolos e, conseqüentemente, dano alveolar difuso (HJELLE, 2022).

### **c) QUADRO CLÍNICO**

No que concerne às manifestações clínicas das hantavirose, tem-se que tanto a FHSR, predominante na Ásia e na Europa, quanto a SCPH, prevalente nas Américas, caracterizam-se como doenças sistêmicas febris, sendo o rim o principal órgão acometido na FHSR, e os pulmões e o coração acometidos na SCPH. A primeira caracteriza-se por uma evolução benigna, enquanto que a segunda cursa com alta taxa de letalidade (DE OLIVEIRA; FACCINI-MARTINEZ, 2018; JUNIOR; DE

OLIVEIRA; SANTOS, 2020). Por ser a forma prevalente no Brasil, este tópico terá enfoque sobre as manifestações clínicas da síndrome cardiopulmonar relacionada à hantavirose.

Em relação à Síndrome Cardiopulmonar relacionada à Hantavirose (SCPH), forma predominante no Brasil, tem-se um período de incubação que varia de 3 a 60 dias, com média de 14 dias (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010; BRASIL, 2021). Clinicamente, caracteriza-se por acometimento pulmonar que culmina em um quadro de insuficiência respiratória e choque cardiogênico, com letalidade que pode atingir 50% dos casos. Em relação ao quadro clínico, pode-se segmentar a evolução da doença em quatro fases: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e de convalescença (JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020; BRASIL, 2021).

A fase prodrômica da SCPH caracteriza-se por manifestações inespecíficas, como febre, calafrios, mialgia, astenia, cefaleia, náuseas e, em uma menor escala, vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e vertigem. O quadro clínico difere daquele típico de infecção de vias aéreas superiores por não englobar tosse, coriza, faringite e otalgia (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

A fase cardiopulmonar, a qual inicia cerca de 3 dias após a fase prodrômica, é desencadeada pelo surgimento do transudato nos alvéolos pulmonares. Nessa, o quadro clínico passa a abranger tosse seca, que pode evoluir com uma expectoração muco-sanguinolenta, e dispneia progressiva, a qual pode progredir para insuficiência respiratória em cerca de 24h. Em alguns casos pode haver manifestações hemorrágicas, devido à coagulopatia característica da hantavirose pelo vírus Andes principalmente (HJELLE, 2022). Ao exame físico, o paciente pode apresentar estertores crepitantes à ausculta pulmonar, devido ao desenvolvimento de um edema pulmonar não cardiogênico, taquicardia e hipotensão (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

Assim, o paciente pode evoluir com choque cardiogênico, devido à depressão miocárdica, manifestando redução do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica. Nesse caso, se não for devidamente assistido em unidade de terapia intensiva, com suporte ventilatório e hemodinâmico, pode evoluir para óbito em uma média de

5 dias (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

A partir disso, considerando que o paciente tenha recebido a devida assistência terapêutica, o quadro evolui para a fase diurética, em que há recuperação hemodinâmica, com aumento da diurese espontânea e resolução da febre e do choque cardiogênico. Por fim, o paciente evolui para a fase de convalescença, que pode durar de 2 semanas até 2 meses aproximadamente, caracterizada por melhora gradativa do quadro clínico, com restabelecimento dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios fisiológicos (JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020; BRASIL, 2021).

O quadro clínico da febre hemorrágica com síndrome renal (FHRN) caracteriza-se principalmente por febre, a qual evolui para hipotensão, choque e, por conseguinte, para uma injúria renal aguda oligúrica. Ademais, à medida que a trombocitopenia e a CIVD (coagulação intravascular disseminada) progridem, podem surgir manifestações hemorrágicas, como petéquias, equimoses, hematêmese, hemoptise e melena. Caso as devidas medidas de assistência terapêutica sejam instituídas, o paciente tem boas chances de sobreviver a essa fase aguda, progredindo, para a fase diurética e, por conseguinte, para a fase de convalescença, que pode durar semanas, com gradual retorno aos parâmetros fisiológicos, inclusive da taxa de filtração glomerular (MUSTONEN, 2023).

#### **d) DIAGNÓSTICO, EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**

O diagnóstico das hantavirose pode ser confirmado laboratorialmente, por meio de um resultado de sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus do tipo IgM, de um teste de imuno-histoquímica positivo ou por meio da detecção do material genético viral através da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR). Vale ressaltar que o diagnóstico também pode ser confirmado mediante o critério clínico-epidemiológico, o que abrange aqueles indivíduos que evoluíram para óbito, sem coleta de amostras para realização de exames laboratoriais de investigação, que apresentaram quadro de insuficiência

respiratória aguda e que tenham relato de viagem recente para áreas endêmicas para as hantavirose ou de exposição a situações de risco similares àquelas de pacientes que tenham recebido diagnóstico laboratorial de hantavirose (BRASIL, 2021).

No que concerne à pesquisa de anticorpos específicos para os hantavírus, o método laboratorial preconizado para o diagnóstico, a qual pode positivar logo no início da infecção, concomitantemente ao início dos sintomas. A confirmação da infecção aguda ocorre quando se tem uma amostra reagente para anticorpos IgM ou em que os valores de anticorpos IgG quadruplicaram em amostras pareadas. Vale ressaltar que a presença de anticorpos IgG em uma amostra isolada apenas não é suficiente para confirmar o diagnóstico de uma infecção aguda pelo hantavírus, tendo em vista que os mesmos permanecem reagentes por toda a vida do paciente, infectado previamente (JUNIOR; OLIVEIRA; SANTOS, 2020; BRASIL, 2021).

No que se refere aos exames complementares que podem ser empregados no contexto das hantavirose, pode-se ressaltar hemograma, VHS, DHL, coagulograma (TAP, TTPA, TT e fibrinogênio), gasometria arterial, transaminases hepáticas (TGO e TGP), proteínas totais e frações, EAS e radiografia de tórax. Em relação às alterações que podem ser identificadas ao hemograma durante a infecção pelo hantavírus pode-se ressaltar leucocitose com desvio à esquerda, linfopenia relativa com predomínio de linfócitos atípicos, aumento do hematócrito e plaquetopenia. Pode ainda ocorrer uma elevação dos níveis de VHS, DHL e das transaminases hepáticas, uma redução dos níveis séricos de proteínas totais e de albumina, bem como acidose metabólica e hipoxemia identificados pela gasometria, sobretudo, durante a fase cardiopulmonar da doença (BRASIL, 2021).

Ademais, ainda em relação aos exames complementares, vale destacar que a radiografia de tórax apresenta importância ímpar para avaliação do paciente com quadro de hantavirose aguda, uma vez que, além de corroborar a suspeita do diagnóstico, é empregado para avaliar a evolução da doença. Nesse sentido, em casos mais graves pode surgir um infiltrado intersticial difuso bilateral, o qual pode evoluir com a formação de consolidações alveolares. Associado a isso, pode se desenvolver um derrame pleural sobretudo bilateral. Com a evolução

favorável do quadro, ocorre uma regressão do infiltrado pulmonar, principalmente no período de convalescência (JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

Em relação aos diagnósticos diferenciais das hantavirozes, ressalta-se que, na fase prodrômica, o quadro pode ser confundido com dengue, malária, febre amarela, leptospirose, influenza e riquetsioses. Já na fase cardiopulmonar, pode-se destacar como possíveis diagnósticos diferenciais a leptospirose, sepse (sobretudo por *S. aureus*) e pneumonias por outros vírus e bacteriana (sobretudo por *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*) (SANTOS *et al.*, 2019; JUNIOR; DE OLIVEIRA; SANTOS, 2020).

## e) COMPLICAÇÕES E TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para hantavírus. Todo caso suspeito de SCPH deve ser removido o mais breve possível para Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Logo, pode-se fragmentar o tratamento das hantavirozes de acordo com o estágio e a gravidade da infecção, como a seguir:

**Fase prodrômica/inespecífica:** A hidratação deve ser cuidadosa para evitar sobrecarga de volume. Rigoroso controle dos dados vitais dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios são exigidos para evitar desencadeamento ou agravamento do quadro cardiorrespiratório (BRASIL, 2021).

**Forma grave:** O manejo adequado do aporte líquido é o principal elemento terapêutico. O balanço hídrico é outro parâmetro de grande importância, necessitando de controle da diurese e da função renal. Recomenda-se o isolamento do paciente em condições de proteção com barreiras (avental, luvas e máscara dotadas de filtros N95) (BRASIL, 2021).

Nos pacientes com formas mais graves, que apresentem piora dos parâmetros hemodinâmico e ventilatório, preconiza-se que o volume de líquidos administrados EV deva ser suficiente para garantir a pré-carga e assegurar um fluxo plasmático renal adequado, mantendo balanço hídrico negativo ou pelo menos igual a zero, para não aumentar o edema pulmonar. Em alguns serviços, são empregadas soluções coloidais e plasma para se obter um balanço hídrico negativo ou igual a zero, suficiente para otimizar a volemia com pressão venosa central – PVC

menor que 6 cm de água e manter um bom fluxo renal. Nos pacientes graves, recomenda-se a monitorização hemodinâmica invasiva, com emprego de cateter de Swan Ganz para medir a pressão capilar pulmonar – PCP, que deve ser mantida entre 8 cm e 10 cm H<sub>2</sub>O.

Precocemente, drogas cardiotônicas vasoativas, como noradrenalina (0,01 a 1,0 µg/kg/min), dobutamina (8 a 15 µg/kg/min), dopamina (2 a 5 µg/kg/min em dose dopa, 5 a 10 µg/kg/min dose beta) EV de forma contínua devem ser introduzidas para manter as condições hemodinâmicas e prevenir o choque

Nos pacientes que necessitem de aporte de oxigênio, este deverá ser ministrado garantindo a saturação arterial de pelo menos 90%. Nos casos com insuficiência respiratória leve e quadro clínico instável, pode-se instituir a ventilação não invasiva precoce (Bipap/Cpap).

Os pacientes com insuficiência respiratória mais acentuada, radiografia de tórax compatível com a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda – Sara e que apresentarem sinais de fadiga respiratória, frequência respiratória maior do que 30 ipm e saturação de O<sub>2</sub> menor que 80% deverão ser assistidos com assistência ventilatória invasiva (mecânica). Nessa condição, é necessário instituir PEEP entre 10 cm e 18 cm de H<sub>2</sub>O, na tentativa de diminuir o edema e o risco de sangramento pulmonar. Na assistência respiratória mecânica, emprega-se a modalidade pressão-controlada, ajustando-se a pressão inspiratória para não ultrapassar o pico inspiratório de 35 cm a 40 cm e manter adequada a troca de CO<sub>2</sub> (35 a 45) (BRASIL, 2013).

## **f) DESFECHO, PROGNÓSTICO E PREVENÇÃO**

As medidas preventivas para evitar a hantavirose englobam o controle da população de roedores e a adoção de medidas para evitar o contato com o ser humano e que impeçam sua entrada na residência (o ambiente ao redor das casas limpo, destinação adequada aos entulhos, lixos e resíduos orgânicos, vedar fendas das casas e colocar telas nas janelas). Utilizar luvas de borracha durante a manipulação de roedores mortos e objetos ou alimentos contaminados. A limpeza e descontaminação úmidas de ambientes contaminados com solução de

água sanitária a 10% e sempre utilizando de equipamentos de proteção individual, seguindo as normas de biossegurança (BRASIL, 2021).

É importante ressaltar que essas medidas de prevenção são relevantes em áreas onde a hantavirose é endêmica ou onde há a presença conhecida de roedores silvestres. As medidas de prevenção e de controle recomendadas destinam-se a minimizar ao máximo a probabilidade de infecção humana pelos hantavírus (BRASIL, 2021).

Guedes, Milagre e de Oliveira (2018) afirmam que em relação ao prognóstico da hantavirose, ele pode variar dependendo da cepa do vírus, da saúde geral do indivíduo afetado e do diagnóstico precoce. Alguns casos podem ser leves e se resolverem espontaneamente, enquanto outros podem ser graves e até mesmo fatais.

Indivíduos que apresentam septicemia (presença de bactérias ou seus produtos tóxicos no sangue), dispneia (dificuldade respiratória) e hemoconcentração (aumento da concentração de elementos sanguíneos) apresentaram prognósticos piores. Em casos graves, pode ser necessário suporte intensivo, como ventilação mecânica e diálise (BROCATO; HOOPER, 2019).

É importante procurar assistência médica imediata se houver suspeita de hantavirose, especialmente se houver histórico de exposição a roedores (FONSECA; DE OLIVEIRA; DUARTE, 2018). O diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem melhorar o prognóstico da doença (BRASIL, 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, as hantavirose são infecções virais causadas pelo hantavírus, constituídos por uma molécula de RNA de fita simples, cuja transmissão se dá mediante a inalação de aerossóis com partículas virais, oriundas de excretas de pequenos roedores infectados, pertencentes à ordem *Rodentia*.

Em se tratando dos aspectos epidemiológicos das hantavirose, destaca-se que estas se caracterizam como uma doença de alta letalidade (média de 41%), com prevalência nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. As hantavirose podem se manifestar como duas grandes síndromes clínicas:

a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) e a síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH), predominante no Brasil.

Em relação ao diagnóstico, este pode ser feito laboratorialmente, preferencialmente, por meio da pesquisa de anticorpos séricos específicos, ocorrendo a confirmação se a amostra for reagente para IgM e ou tiver apresentado um aumento de cerca de 4x nos níveis de IgG. No que tange ao tratamento das hantavirozes, este é inespecífico, fundamentando-se em medidas de suporte, com a ressalva de que todo caso suspeito de SCPH deve ser transferido para uma unidade de terapia intensiva devido. Faz-se de extrema relevância a instituição de medidas de prevenção, baseado fundamentalmente no controle das populações de roedores silvestres, dado o protagonismo desses na transmissão das hantavirozes.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**. Ministério da Saúde. Brasília, 5ª edição. 2021. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf). Acesso em: 23 jun.2023.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Prevenção e Controle das Hantavirozes**. Ministério da Saúde. Brasília, 1 ed., p. 15-25. 2013. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_prevencao\\_controle\\_hantavirozes.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_hantavirozes.pdf). Acesso em: 23 jun.2023.

BROCATO, RL.; HOOPER, JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses*, 4;11(7):610, 2019. DOI 10.3390/v11070610. PMID: 31277410; PMCID: PMC6669544.

DE OLIVEIRA, S. V.; FONSECA, L. X.; DE ARAÚJO VILGES, K. M.; MANIGLIA, F. V. et al. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. *Emerg Themes Epidemiol*, v.12, p. 15, 2015.

DE OLIVEIRA, S. V.; FACCINI-MARTINÉZ, A. Hantavirozes e a Síndrome Renal. **Nefrologia Tropical**. 1a. ed. São Paulo: Livraria Balieiro. p. 318., 2018.

FONSECA, L. X.; DE OLIVEIRA, S. V.; DUARTE, E. C. Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015.

Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, DF, v. 27, n. 2, p. 2007-2015, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v27n2/2237-9622-ress-27-02-e2017221.pdf>. Acesso em: 24 jun.2023.

GUEDES, L. DA S.; MILAGRES, B. S.; & DE OLIVEIRA, S. V. Atualização do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil: update of the epidemiological profile of hantaviriosis in Brazil. **Revista Contexto & Saúde**, 19(36), p. 127-132. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2019.36.127-132>. Acesso em: 23 jun. 2023.

HJELLE, B. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. UptoDate, março de 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-diagnosis-of-hantavirus-infections?search=hantaviruses&source=search\\_result&selectedTitle=1~12&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-diagnosis-of-hantavirus-infections?search=hantaviruses&source=search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 24 jun. 2023.

JONSSON, C. B.; FIGUEIREDO, L. T. M.; VAPALAHTI, O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, DC, v. 23, n. 2, p. 412-441, 2010. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/cmr/23/2/412.full.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2021.

JUNIOR, V.L.P; DE OLIVEIRA, S.V.; SANTOS, V.VM. **Hantavirose no Brasil: aspectos clínicos e epidemiológicos de uma doença emergente grave. Atualidades em medicina tropical no Brasil: microbiologia. Stricto Senso**, p. 154-174. 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/46497>. Acesso em: 23 jun. 2023.

KHALIL, H.; ECKE, F.; EVANDER, M.; BUCHT, G.; HÖRNFELDT, B. Population Dynamics of Bank Voles Predicts Human Puumala Hantavirus Risk. *Ecohealth*. Sep;16(3):545-557. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858908/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

KRUGER, D. H.; FIGUEIREDO, L. T.; SONG, J. W.; KLEMPA, B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol*, 64, p. 128-136, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453325/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

MATTAR, S.; GUZMÁN, C.; FIGUEIREDO, L. T. Diagnosis of hantavirus infection in humans. **Expert Rev Anti Infect Ther**, 13, n. 8, p. 939-946, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091780/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

MILHANO, N.; KORSLUND, L.; EVANDER, M.; AHLM, C.; VAINIO, K.; DUDMAN, S.G.; ANDREASSEN, A. Circulation and diagnostics of Puumala virus in Norway: nephropatia epidemica incidence and rodent population dynamics. *APMIS*. Aug;125(8):732-742. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585306/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

MILHOLLAND, M. T.; CASTRO-ARELLANO, I.; SUZÁN, G.; GARCIA-PEÑA, G. E.; et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *Ecohealth*, 15, n.1, p.163-208, 03 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713899/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

MUSTONEN, J. Kidney involvement in hantavirus infections. *UptoDate* 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-involvement-in-hantavirus-infections?search=hantavirose&source=search\\_result&selectedTitle=3~37&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H7](https://www.uptodate.com/contents/kidney-involvement-in-hantavirus-infections?search=hantavirose&source=search_result&selectedTitle=3~37&usage_type=default&display_rank=3#H7). Acesso em: 23 jun. 2023.

NOLTE, K.B.; FEDDERSEN, R.M.; FOUCAR, K.; ZAKI, S.R.; KOSTER, F.T.; MADAR, D.; MERLIN, T.L.; MCFEELEY, P.J.; UMLAND, E.T.; ZUMWALT, R.E. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol*. Jan;26(1):110-20. 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7821907/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

SANTOS, J. P. V. D.; ADAD, S. J.; VERGARA, M. S.; MICHELETTI, A. M. R. Clinical and anatomopathological aspects of patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.61, p. e55, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618375/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SANTOS, J. P.; DE OLIVEIRA, S.V.; STEINKE, V.; GARCIA-ZAPATA, M.T.A. Análise da distribuição espacial da hantavirose no Distrito Federal, Brasil, 2004-2010. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, 10 (18): 98 - 109, Jun/2014. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/17776/5/Artigo%20-%20Janduhy%20Pereira%20dos%20Santos%20-%202014.pdf>. Acesso em: 07 jul. 2023.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO-SINAN. Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Casos confirmados de hantavirose segundo Região/UF entre 2010-2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hantabr.def>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO-SINAN. Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Casos confirmados de hantavirose segundo o sexo e faixa etária entre 2010-2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?Sinannet/cnv/hantabr.def>. Acesso em: 24 jun. 2023.



## HEPATITES

**Clarissa Amorim Silva de Cordova**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/1536658716781521>

<https://orcid.org/0000-0002-7298-397X>

**Amanda Gonçalves Rodrigues**

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos

<http://lattes.cnpq.br/0834256552147888>

<https://orcid.org/0009-0009-6491-4155>

**Kamilla Araujo Martins Moraes Benevides**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/6582613753905433>

<https://orcid.org/0000-0003-0998-1995>

**Linda Inêz Alves da Silva**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3138154427570509>

<https://orcid.org/0000-0002-4836-6314>

**Matheus Silva Lima**

Universidade Federal do Norte do Tocantins,

<https://lattes.cnpq.br/9324984032164872>

<https://orcid.org/0000-0003-4237-074X>

**Sarah Garcia Bento Fonseca**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/3196014269450442>

<https://orcid.org/0009-0008-4173-500X>

**Weslene Lima Figueira Da Silva**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/2611557876847511>

<https://orcid.org/0009-0005-0221-9158>

**RESUMO:** As hepatites virais são causadas por vírus hepatotrópicos e sua ocorrência decorre da resposta inflamatória do hospedeiro aos seus múltiplos agentes infectantes. São causadas por cinco agentes etiológicos, vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite D (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). Os vírus A e E possuem transmissão fecal-oral, atrelada às condições precárias de saneamento básico, da água e alimentos, bem como à higiene pessoal e relações sexuais desprotegidas. Por outro lado, as hepatites B, C e D são transmitidas pela exposição a fluidos corporais por vias parenteral, percutânea, vertical ou sexual. A infecção por esses vírus resulta em manifestações clínicas semelhantes, que se apresentam de forma assintomática ou sintomática e evolução aguda, crônica ou fulminante. Os casos crônicos das hepatites virais B, C e D podem evoluir com o desenvolvimento de fibrose, cirrose hepática e suas complicações além de aumentar o risco para o carcinoma hepatocelular. Na suspeita de hepatites virais, a anamnese do paciente é fundamental para direcionar a investigação laboratorial, essencial para determinar o agente etiológico e realizada por meio de técnicas de imunoensaio ou moleculares. Devido ao seu perfil de transmissibilidade, suscetibilidade e virulência, as hepatites virais são doenças de notificação compulsória para todo caso confirmado. Exceto para hepatite C e hepatite B aguda grave, não há tratamento específico para as formas agudas sendo realizado, se necessário, tratamento sintomático, além da recomendação de repouso relativo até a normalização das aminotransferases e da restrição à ingestão de álcool. As medidas de prevenção e controle incluem, além do diagnóstico precoce, ações relacionadas às condições de higiene e saneamento básico, educação em saúde, exames de pré-natal, vacinação (hepatites A e B) e imunoglobulina em situações específicas.

Palavras-chave: Hepatite Viral Humana; Hepatopatias; Pediatria; Vírus de Hepatite

**ABSTRACT:** Viral hepatitis is caused by hepatotropic viruses, and its occurrence results from the host's inflammatory response to its multiple infectious agents. It is caused by five etiological agents: Hepatitis A virus (HAV), Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV), Hepatitis D virus (HDV), and Hepatitis E virus (HEV). Viruses A and E are transmitted fecal-orally, linked to poor sanitation conditions of water and food, as well as inadequate personal hygiene and unprotected sexual practices. On the other hand, Hepatitis B, C, and D are transmitted through exposure to bodily fluids via parenteral, percutaneous, vertical, or sexual routes. Infection by these viruses leads to similar clinical manifestations, which may present asymptotically or with

symptoms, with acute, chronic, or fulminant evolution. Chronic cases of viral Hepatitis B, C, and D can progress to fibrosis, hepatic cirrhosis, and complications, as well as an increased risk of hepatocellular carcinoma. In cases of suspected viral hepatitis, the patient anamnesis is crucial to guide laboratory investigation, which is essential for determining the etiological agent and performed through immunoassay or molecular techniques. Due to their transmissibility, susceptibility, and virulence profiles, viral hepatitis is a notifiable disease in all confirmed cases. Except for severe acute Hepatitis C and acute severe Hepatitis B, there is no specific treatment for acute forms. If necessary, symptomatic treatment is administered along with the recommendation of relative rest until aminotransferase levels normalize and alcohol consumption is restricted. Prevention and control measures include early diagnosis, actions related to hygiene and basic sanitation conditions, health education, prenatal exams, vaccination (Hepatitis A and B), and immunoglobulin administration in specific situations.

Keywords: Hepatitis Viruses; Human Viral Hepatitis; Liver Diseases; Pediatrics

## INTRODUÇÃO

As hepatites virais são patologias hepatotrópicas que cursam entre forma aguda e crônica e a sua ocorrência é decorrente da resposta inflamatória do hospedeiro aos seus múltiplos agentes infectantes (BRASIL, 2022; BRASIL, 2008; FERREIRA et al., 2014).

Há cinco vírus causadores de hepatites, o vírus da hepatite A - HAV (*Picornaviridae*), vírus da hepatite B - HBV (*Hepadnaviridae*), vírus da hepatite C - HCV (*Flaviviridae*), vírus da hepatite D - HDV (*Deltaviridae*) e o vírus da hepatite E - HEV (*Hepeviridae*). Esses vírus possuem manifestações clínicas semelhantes, que se apresentam de forma assintomática ou sintomática e evolução aguda, crônica ou fulminante, havendo diferenças na forma de transmissão, severidade e outras particularidades (BRASIL, 2018; BRASIL, 2008; FERREIRA et al., 2014).

Os vírus A e E possuem transmissão fecal-oral, que está atrelada às condições precárias de saneamento básico ambiental, da água e alimentos, bem como à higiene pessoal e relações sexuais anal-oral e dígito-anal-oral desprotegidas. Por outro lado, as hepatites B, C e D são transmitidas pela exposição a fluidos corporais como sangue, sêmen,

secreções vaginais, tendo como importantes vias a sexual, vertical, transfusão sanguínea, aleitamento materno e acidente ou compartilhamento de perfurocortantes infectados (BRASIL, 2022; BRASIL, 2008).

Há várias situações que potencializam o risco de infecção em neonatos e crianças, tais como viver em regiões sem saneamento da água, esgoto e alimentos, viver em comunidades indígenas, exposição vertical ou ser vítima de violência sexual (DE PAULA *et al.*, 2020). A convivência íntima entre as pessoas, com compartilhamento de itens que facilitam a transmissão, também aumenta o risco de infecção e incidência dessa patologia, que já é um problema de saúde pública no Brasil e importante causa de morbimortalidade na população pediátrica (FERREIRA *et al.*, 2014).

Devido ao seu perfil de transmissibilidade, suscetibilidade e virulência, as hepatites virais são doenças de notificação compulsória (DNC) para todo caso confirmado, com prazo de uma semana para comunicar secretarias municipais e estaduais de saúde e o Ministério da Saúde. Durante a investigação, deve-se questionar o paciente sobre contato com água e alimentos contaminados ou algum acidente ou comportamento de risco, a fim de conhecer a forma de transmissão, possíveis comunicantes e o risco de surtos (BRASIL, 2022).

É importante salientar que a vacinação contra a hepatite A e B, preconizadas no Calendário Nacional de Vacinação e a adesão ao pré-natal possibilitam a prevenção e diagnóstico precoce (BRASIL, 2022; FARIAS *et al.*, 2020). Associadas às medidas comportamentais e ambientais, favorecem o alcance das metas do Plano de Ação da Organização Pan-americana de Saúde. As metas estabelecidas atendem o objetivo 3 “saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades”, incluído nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que visa a eliminação das hepatites virais como uma ameaça à saúde pública e da sua transmissão vertical ou perinatal até 2030 (OPAS/OMS, 2020).

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de dados BVS, PubMed e UpToDate utilizando os termos “hepatite”; “viral” e

“criança” cruzados com o operador booleano AND, nos idiomas português e inglês, obtidos por meio dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e publicados nos últimos dez anos. Ademais, foram realizadas buscas relacionadas ao tema hepatites virais em publicações do Ministério da Saúde do Brasil e em livros técnicos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Conforme a estratégia de busca definida, a partir da leitura do material foram selecionados estudos que contemplavam os temas definidos para a abordagem deste capítulo.

### **EPIDEMIOLOGIA**

A vigilância epidemiológica das hepatites virais no Brasil é baseada na notificação compulsória dos casos. Entre os anos de 2000 e 2021, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 718.651 casos confirmados, dos quais 168.175 (23,4%) são referentes aos casos de hepatite A, 264.640 (36,8%) aos de hepatite B, 279.872 (38,9%) aos de hepatite C e 4.259 (0,6%) aos de hepatite D. Ocorre variação da distribuição dos casos entre as cinco regiões brasileiras sendo a maior proporção das infecções pelo vírus A (30,1%) observada na região Nordeste, pelo vírus B (34,2%) e C (58,4%) na região Sudeste e pelo vírus D (73,7%) na região Norte (BRASIL, 2022).

Em período similar, por meio do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), foram identificados no Brasil 82.169 óbitos por causas básicas e associadas às hepatites virais, dos quais 76,2% foram associados à hepatite C (BRASIL, 2022).

### **ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA**

Os vírus hepatotrópicos, responsáveis pelas hepatites agudas, conhecidos são os seguintes: vírus da hepatite A (HAV), hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus delta associado à hepatite B ou vírus da hepatite D (HDV) e vírus da hepatite E (HEV).

O HAV é um vírus de RNA não envelopado, de fita simples, icosaédrico, de 27 nm, que pertence ao gênero *Heparnavirus* da família Picornaviridae. Foram descritos quatro genótipos em humanos, porém, pertencentes a um único sorotipo (QUIRÓS-TEJEIRA, 2022). Durante a infecção pelo HAV, o grau de lesão hepática depende da resposta imune do hospedeiro. A infecção é considerada bifásica, com uma fase não citopática inicial em que ocorre replicação viral no citoplasma dos hepatócitos sem elevação das enzimas hepáticas. Em seguida, ocorre uma fase citopática com necrose hepatocelular, infiltrado inflamatório e elevação da alanina aminotransferase. A lesão hepática não é causada diretamente pelo HAV, mas sim por linfócitos CD8 específicos e células exterminadoras naturais os quais desempenham um papel importante na patogênese (QUIRÓS-TEJEIRA, 2022).

O HBV é um vírus de DNA, membro da família Hepadnaviridae, do gênero *Hepadnavirus*. Possui envelope e um núcleo que contém o genoma de DNA circular, com o menor genoma de vírus que infecta humano conhecido, com aproximadamente 3000 nucleotídeos. É classificado em 8 genótipos (A a H). O genoma do HBV apresenta quatro regiões para leitura: S, C, P, X. O gene S codifica proteínas do antígeno de superfície encontrada no envelope. O gene C é responsável pela codificação do polipeptídeo que constitui o nucleocapsídeo viral, chamado de antígeno core da hepatite B, e pela codificação do antígeno e do HBeAg que é um marcador da replicação viral. O gene P codifica a polimerase viral e o X, a proteína X que é um transativador de transcrição (LYRA; FELGA; SILVA, 2009). A patogênese da doença hepática relacionada ao HBV envolve mecanismos imunomediados. O direcionamento de células T CD8+ contra diversos antígenos do HBV resulta na lesão hepática aguda autolimitada, com efeito citolítico, decorrente de apoptose, e não-citolítico, decorrente de inibição da replicação viral, sobre os hepatócitos (FERRARI, 2015).

O HCV é um vírus do tipo RNA, linear, da família Flaviridae com cerca de 9.500 nucleotídeos, que traduz uma única poliproteína de 3.000 aminoácidos. A organização genômica do HCV mostra que ele possui regiões não codificantes, proteínas estruturais e não estruturais, além de uma região hipervariável (HVR1) que codifica o envelope do vírus. Ele apresenta uma elevada diversidade genética, o que resulta na sua

classificação em pelo menos 6 genótipos e em vários subtipos que podem estar relacionados a diferentes regiões e diferentes respostas à terapêutica (LYRA; FELGA; SILVA, 2009). A resposta imune inata e adaptativa são importantes para combater a infecção pelo HCV. Os linfócitos citotóxicos exercem papel essencial na resposta imune do hospedeiro, bem como na lesão hepática, podendo lesar diretamente os hepatócitos por apoptose. A presença do VHC parece também provocar uma resposta imune inata (células exterminadoras naturais) mais vigorosa do que na hepatite aguda B (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

O HDV é um vírus de RNA, envelopado, pertencente à família Deltaviridae e ao gênero *Deltavirus* com polaridade negativa e possui cerca de 1.700 nucleotídeos. É um vírus defectivo, ou seja, necessita do HBV para infectar e sobreviver no organismo. Existem pelo menos 3 genótipos distintos que apresentam diversidade em até 40% nas sequências (LYRA; FELGA; SILVA, 2009). O mecanismo patogênico da infecção pelo HDV ainda é pouco compreendido. Enquanto o HBV não é conhecido por ser citotóxico para os hepatócitos, a gravidade da coinfeção por HBV e HDV pode ser atribuída a um efeito citotóxico direto do HDV ou a uma resposta imunológica aumentada aos dois vírus (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

O HEV é um vírus formado de fita positiva única de RNA, não envelopado e pequeno do gênero *Hepevirus* da família Hepeviridae. As partículas virais são esféricas e medem, aproximadamente, 27 a 34 nm, não apresentando envelope. O VHE apresenta diversidade genética em suas sequências genômicas e, por isso, possui pelo menos 4 genótipos distintos. Os genótipos 1 e 2 parecem ser mais virulentos, enquanto o 3 e 4 são responsáveis por manifestações subclínicas (DIENSTAG, 2017; LYRA; FELGA; SILVA, 2009; WEDEMEYER; PAWLITSKY, 2014). A patogênese da hepatite E ainda é pouco compreendida. Apesar de se presumir que o vírus seja transmitido pela via fecal-oral, não está claro como ele chega ao fígado. Existe a possibilidade de que o vírus se replique em um local fora do fígado. O dano hepático causado pela infecção pelo HEV pode ser mediado por linfócitos T citotóxicos e células exterminadoras naturais, uma vez que o vírus em si não causa danos diretos às células do fígado (SHERMAN, 2021).

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Apesar de cada um dos cinco vírus hepatotrópicos (A, B, C, D e E) terem peculiaridades no curso da patologia, as manifestações clínicas das doenças são pouco distinguíveis entre si (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

Para facilitar o entendimento das manifestações clínicas apresentadas, a divisão será feita de acordo com cada fase: prodrômica, icterica e de convalescença. É válido ressaltar que as hepatites virais podem ser assintomáticas, ictericas ou anictéricas, ou ainda, colestatias.

O período de incubação varia de acordo com o agente etiológico responsável. Geralmente, o período de incubação do HAV varia de 15 a 45 dias, para o HBV e HDV de 30 a 180 dias e para o HEV de 14 a 60 dias (DIENSTAG, 2017).

Na fase prodrômica, os sintomas são inespecíficos e predominantemente sistêmicos e gastrointestinais: mal-estar, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, perda ou perversão do paladar e olfato, artralgias, mialgias, tosse, coriza, faringite e fotofobia, e podem preceder a fase icterica em 1 a 2 semanas. A febre também é um importante sinal, por ser incomum nas hepatites virais, servindo para diferenciação diagnóstica. Entretanto, no pródromo, é mais frequente nas hepatites A e E entre 38 e 39° (DIENSTAG, 2017). A presença de artrite e glomerulonefrite, que pode representar a deposição de imunocomplexos pode ser encontrada, principalmente, na hepatite B (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

A fase icterica, que pode nunca acontecer, varia em duração e intensidade, em média de dias até uma semana. Nas crianças pode chegar a se estender por 4 a 8 semanas. Contudo, essa manifestação tão típica é rara em crianças com menos de 6 anos. Observa-se uma redução nos sintomas prodrômicos, mas uma ligeira perda de peso pode continuar durante a fase icterica. O fígado aumenta de tamanho, dessa forma, o quadro pode apresentar uma hepatomegalia dolorosa. Ao exame físico, o fígado se apresenta com consistência elástica, superfície homogênea e bordas lisas. Além disso, o paciente pode apresentar um quadro colestatico (colúria, acolia fecal, ictericia e prurido), principalmente, na hepatite A. O prurido pode levar ao surgimento de escoriações na pele sugerindo o sinal. A esplenomegalia e a adenopatia cervical podem ser

encontradas em 10 a 25% dos pacientes (LYRA; FELGA; SILVA, 2009; QUIRÓS-TEJEIRA, 2022).

Na fase de convalescença ou recuperação, os sintomas clínicos, em geral, desaparecem, mas a hepatomegalia e alterações laboratoriais ainda estão presentes. A duração é variável e oscila entre 2 e 12 semanas, sendo geralmente mais prolongada nas hepatites B e C agudas. A recuperação laboratorial e clínica total pode ser esperada entre 1 e 2 meses em todos os casos das hepatites A e E (hepatites que não cronificam), e de 3 a 4 meses após o início da icterícia em 75% dos casos autolimitados e sem complicações nas hepatites B e C. Na hepatite pelo HCV, a possibilidade de cura é menor e permanece a infecção de forma latente, assintomática e crônica em cerca de 80% dos casos. No contexto da hepatite B, quanto mais cedo a infecção pelo vírus, maior o risco de cronificação. Aproximadamente 95% dos recém-nascidos infectados pelo HBV permanecem portadores do vírus, em crianças, a taxa chega a 20%, enquanto apenas 2 a 10% dos adultos cronificam (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

A forma anictérica, é, comumente, assintomática, ou se apresenta de forma branda. É mais comum do que a forma icterica e não se sabe ao certo porque alguns pacientes se apresentam com icterícia e outros não. Os sintomas, quando estão presentes, são semelhantes à forma icterica, exceto à icterícia. Quando os sintomas não estão presentes, o diagnóstico é puramente laboratorial por meio da observação das aminotransferases séricas e marcadores sorológicos (LYRA; FELGA; SILVA, 2009).

## **EXAMES COMPLEMENTARES / DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Os testes de função hepática, especialmente os níveis séricos das aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO), apesar de serem indicadores sensíveis do dano do parênquima hepático, não são específicos para hepatites. Outros exames inespecíficos incluem a avaliação de bilirrubinas, proteínas séricas, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase (GGT), atividade de protrombina, alfafetoproteína e hemograma (BRASIL, 2008).

Não é possível determinar a etiologia de uma hepatite aguda apenas com base em dados clínicos e epidemiológicos, sendo o diagnóstico etiológico possível apenas por meio de exames específicos como os sorológicos e os de biologia molecular baseados. Estes exames são baseados na detecção de marcadores presentes no sangue, soro, plasma ou fluido oral da pessoa infectada utilizando técnicas de imunoensaio e de detecção de ácido nucleico (BRASIL, 2018).

As técnicas de imunoensaio permitem a detecção do antígeno viral e/ou anticorpos específicos, como as imunoglobulinas da classe M (IgM) e G (IgG), as quais caracterizam uma infecção aguda e o contato prévio com o vírus ou resposta vacinal, respectivamente. Os principais imunoenaios incluem ensaios imunoenzimáticos, luminescentes e cromatográficos (testes rápidos) (BRASIL, 2018).

Entre os testes de diagnóstico molecular a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês polymerase chain reaction) é uma das técnicas mais utilizadas. Convém salientar que na escolha de um teste molecular, para garantir a capacidade de detecção das variedades que circulam em uma localidade, é fundamental o conhecimento da diversidade genética do agente patogênico circulante na população a fim de evitar a não detecção de certas populações virais (BRASIL, 2018).

Na prática, os testes de biologia molecular são utilizados para: confirmação diagnóstica; detecção da viremia; monitoramento terapêutico; avaliação de resposta virológica sustentada da hepatite crônica pelo HCV; diagnóstico de acidente ocupacional; diagnóstico de transmissão vertical do HCV; diagnóstico em imunossuprimidos; na suspeita de mutação pré-core do HBV (pacientes HBeAg não reagentes para diferenciar portador inativo de pacientes com hepatite crônica); na suspeita de resistência à lamivudina (BRASIL, 2008).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Os diagnósticos diferenciais devem considerar outros vírus capazes de promover hepatite. Diante disso, por óbvio, os vírus A, B, C, D e E devem ser descartados e diferenciados entre si. Outros tipos de vírus como o Epstein-barr e o citomegalovírus também podem alterar o funcionamento hepático e se manifestarem com linfadenopatia. Ademais,

ao passo que a clínica do paciente indicar, causas infecciosas e inflamatórias também devem ser levadas em consideração: esteatose hepática, colelitíase, colecistite e neoplasias também podem em diferentes graus apresentarem sintomatologias que se confundem com as manifestações da hepatite (BRASIL, 2002).

## **COMPLICAÇÕES**

Os pacientes com hepatite A raramente evoluem com complicações. A insuficiência hepática aguda acomete menos de 1% dos portadores do HAV, sendo mais comum na presença de doença hepática subjacente (QUIRÓS-TEJEIRA, 2022).

No caso da hepatite B, a cronificação ocorre em 90% de neonatos e em 23 a 50% das crianças de 1 a 5 anos (AVELINO; PIMENTEL; GUSMÃO-FILHO, 2017). O HBV crônico pode induzir nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa, sendo que cerca de 30 a 60% das crianças com nefropatia membranosa relacionada ao HBV sofrem remissão espontânea (LOK, 2023). A cirrose raramente se desenvolve durante a infância em indivíduos com infecção crônica por HVB, sendo maior a prevalência em crianças infectadas pelo HCV ou HDV, no entanto, embora a cirrose franca seja incomum nesta faixa etária, a fibrose moderada ou grave é relativamente comum (BRODERICK, 2023). O carcinoma hepatocelular (CHC) é raro em crianças com HBV e pode se desenvolver independentemente de o vírus estar se replicando ativamente. É aconselhado vigilância para CHC com ultrassonografia hepática e dosagem de alfafetoproteína nas crianças e adolescentes com fibrose avançada e cirrose. Adultos que se contaminaram perinatalmente possuem mais chances de desenvolver CHC, sendo o risco aumentado na presença de cirrose ou infecção concomitante por HCV ou HIV (BRODERICK, 2023).

Tendo em vista que a hepatopatia por HCV evolui de forma lenta, as complicações crônicas e graves são incomuns em crianças, mas pode ocorrer progressão para fibrose avançada e cirrose na infância. Os portadores de HCV com cirrose devem ser triados a cada seis meses para carcinoma hepatocelular com ultrassonografia hepática e dosagem de alfafetoproteína sérica. Além da cirrose, são fatores de risco para

carcinoma hepatocelular a coinfeção com HBV e leucemia ou outra malignidade. Para minimizar o risco de progressão da doença, os pacientes devem ser vacinados contra hepatite A e hepatite B, caso não tenham sido imunizados previamente (JHAVERI, 2022).

Os pacientes que evoluem para a forma crônica da hepatite D têm uma progressão inicial para cirrose mais rápida e risco aumentado para carcinoma hepatocelular em relação aos pacientes com monoinfecção por HBV (NEGRO; LOK, 2023).

A alguns pacientes com hepatite E podem desenvolver complicações como insuficiência hepática aguda, hepatite colestática ou HEV crônico. Cerca de 0,5 a 4% dos infectados progridem para insuficiência hepática aguda, sendo mais comum em portadores de doença hepática pré-existente, e, apesar de rara, possui alta mortalidade caso não tenha disponíveis suporte de terapia intensiva e transplante hepático. A hepatite colestática acomete até 60% dos pacientes é caracterizada por um período de icterícia maior que 3 meses, apresentando resolução espontânea sem sequelas. A apresentação clínica varia de assintomáticos a prurido devido à colestase. Já a infecção crônica por HEV ocorre quase que exclusivamente em pacientes imunossuprimidos (SHERMAN, 2021).

## **TRATAMENTO**

Não existe tratamento específico para as formas agudas. Se necessário, apenas tratamento sintomático para náuseas, vômitos e prurido. Como norma geral, recomenda-se repouso relativo até a normalização das aminotransferases. Dieta pobre em gordura e rica em carboidratos é de uso popular, porém seu maior benefício é ser mais agradável ao paladar ao paciente anorético. De forma prática, deve ser recomendado que o próprio paciente defina sua dieta de acordo com seu apetite e aceitação alimentar. A única restrição está relacionada à ingestão de álcool, que deve ser suspensa por no mínimo seis meses. Medicamentos não devem ser administrados sem a recomendação médica para que não agravem o dano hepático. As drogas consideradas “hepatoprotetoras”, associadas ou não a complexos vitamínicos, não têm nenhum valor terapêutico (BRASIL, 2022; BRASIL, 2008).

Nas hepatites crônicas, é necessária a realização de biópsia hepática para avaliar a indicação de tratamento específico. A biópsia por agulha é a preferida, pois permite a retirada de fragmentos de áreas distantes da cápsula de Glisson (as áreas subcapsulares mostram muitas alterações inespecíficas). Além disso, a biópsia transcutânea é mais segura, dispensa anestesia geral e reduz o custo do procedimento. O procedimento deve ser realizado com agulhas descartáveis apropriadas. O exame anátomo-patológico avalia o grau de atividade necro-inflamatória e de fibrose do tecido hepático. As formas crônicas da hepatite B e C têm diretrizes clínico-terapêuticas definidas por meio de portarias do Ministério da Saúde. Devido à alta complexidade do tratamento, acompanhamento e manejo dos efeitos colaterais, deve ser realizado em serviços especializados (média ou alta complexidade do SUS) (BRASIL, 2022; BRASIL, 2008).

## **DESFECHO E PROGNÓSTICO**

A hepatite A tem evolução benigna e não se cronifica. Em raros casos, pode desenvolver sua forma grave, através de um quadro de falência hepática, que resulta em hepatite fulminante (BRASIL, 2005; FERREIRA *et al.*, 2014).

Considera que o indivíduo está com hepatite B crônica, quando o HBsAg permanece detectável por mais de seis meses. Na exposição vertical de neonatos e em crianças menores de 5 anos infectadas, o risco de cronificação atinge de 70% a 90% dos casos. Desses, 20% a 25% evoluem para cirrose e hepatocarcinoma, havendo a possibilidade de surgimento de câncer hepático, independentemente da ocorrência de cirrose. Portanto, o tratamento farmacológico deve ser realizado e acompanhado em ambulatório especializado (BRASIL, 2005).

A hepatite C tem curso benigno e evolui para a cronicidade na maioria das crianças infectadas. Permanece assintomática e não possui manifestações extra-hepáticas. A infecção na infância pode ser um fator protetivo na vida adulta, pois dificilmente se agrava. Embora seja comum a forma leve da hepatite C, nos raros casos de agravamento, será necessário um transplante hepático (FERREIRA *et al.*, 2014). Além disso,

a presença de hepatocarcinoma é indicativo de desfecho desfavorável (BRASIL, 2005; FERREIRA *et al.*, 2014).

A coinfeção das hepatites B e D tem prognóstico benigno, recuperação completa e dificilmente há cronificação. Na infecção do HDV em portadores de hepatite B crônica, há mau prognóstico, caracterizado por uma progressão rápida para cirrose hepática e hepatite fulminante (BRASIL, 2005).

A hepatite E não desenvolve sua forma crônica. Nas crianças, a clínica é em geral assintomática e evolui para a cura (BRASIL, 2005). Em pacientes sintomáticos pode surgir icterícia, colúria, prurido epigastralgia, náuseas, vômitos, hipocolia fecal, hepatomegalia e eventualmente, febre e artralgia, porém esse quadro sintomático é raro, com maior chance de acometer pessoas imunossuprimidas (SHERMAN, 2021).

## **PREVENÇÃO**

As medidas de prevenção à hepatite A são de extrema importância pelo fato de que o homem é o único reservatório conhecido para o vírus da hepatite A; o que favorece sua erradicação com o emprego de estratégias de prevenção generalizada e bem-sucedidas (CHOPRA; LAI, 2023). A principal forma de prevenção pré-exposição da hepatite A é a vacinação. No Brasil é recomendada pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde 1 dose aos 15 meses de vida ou para crianças de até 4 anos que não receberam a dose no tempo oportuno, já pelas Sociedades Brasileira de Pediatria e de Imunizações são recomendadas duas doses com intervalo de 6 meses entre elas em crianças maiores de 1 ano (BRASIL, 2022; SBIM, 2023). A vacina também está disponível para pacientes portadores de hepatopatia crônica, HIV, coagulopatias, hemoglobinopatias, fibrose cística e trissomias, pacientes imunossuprimidos, doadores e candidatos a órgãos de transplante, pacientes transplantados e com doenças de depósito. Cabe ressaltar que a vacinação é superior à imunoglobulina em relação às concentrações alcançáveis de anticorpos e duração da resposta imune (CHOPRA; LAI, 2023).

A administração de imunoglobulina é garantida para indivíduos não imunes (alérgicos a vacina ou menores de 1 ano) em risco de exposição

à hepatite A (QUIRÓS-TEJEIRA, 2022). A imunoglobulina é utilizada até 2 semanas após exposição, no início do período de incubação, na dose de 0,1 mL/kg IM para ter efeito preventivo por até 1 mês ou 0,2 mL/kg IM para 2 meses, caso o risco antecipado de exposição seja superior a dois meses, deve-se repetir a dose de 0,2 mL/kg a cada dois meses durante todo o período em que a criança estiver em risco de exposição (CHOPRA; LAI, 2023).

O HAV é transmitido por via fecal-oral, portanto medidas gerais de higiene pessoal para a prevenção da infecção são efetivas, dentre elas: lavar as mãos após usar o sanitário, trocar fraldas e antes do preparo e/ou consumo de alimentos; não ingerir água da torneira e alimentos crus em áreas com saneamento precário, aquecer alimentos adequadamente, uso de cloro e soluções desinfetantes para desinfecção de vegetais e hortaliças inativam o vírus (CHOPRA; LAI, 2023). Ademais, os escolares infectados devem aguardar uma semana após o início da doença para retornar à creche/escola (QUIRÓS-TEJEIRA, 2022).

A infecção pelo HBV é reduzida de forma eficaz pela vacinação. No Brasil, são preconizadas 4 doses, sendo a 1ª dose ao nascer com a vacina hepatite B recombinante, e as demais doses com a vacina pentavalente aos 2, 4 e 6 meses de vida (BRASIL, 2022). A vacina neonatal protege contra o desenvolvimento de câncer hepático primário, mortalidade por hepatite fulminante infantil e doença hepática grave em estágio final (DRUTZ, 2023).

A prevenção da transmissão vertical é feita por meio do uso de lamivudina, telbuvudina ou tenofovir durante o 3º trimestre de gestação até 3 meses após o parto em gestantes com alta carga viral. Os recém-nascidos devem fazer uso da imunoglobulina hiperimune contra hepatite B e receber a dose da vacina Hepatite B, sendo aplicadas em locais anatômicos diferentes preferencialmente em até 12 horas após o nascimento (CARVALHO; FARIA, 2017; DRUTZ, 2023).

Os pacientes devem ainda ser orientados sobre a importância do uso de agulhas e equipamentos estéreis descartáveis, para reduzir o risco de transmissão percutânea do HBV (TEO; LOK, 2022).

Não existe vacina disponível contra o HCV até o momento. A estratégia atual é reduzir a transmissão por meio da orientação da população sobre as formas de contágio e como preveni-las, além da

detecção precoce de pacientes anti-HCV positivos. O HCV é transmitido pelo sangue, sendo aconselhado evitar o compartilhamento de itens perfurocortantes como lâminas de barbear, cortadores de unha e outros utensílios que possam estar contaminados com sangue de um indivíduo infectado. Em crianças mais velhas e adolescentes é necessário o aconselhamento para que evitem práticas de alto risco, como uso de drogas endovenosas e sexo desprotegido. Vale ressaltar que o tratamento bem sucedido elimina o risco de transmissão para outras pessoas e que a transmissão vertical não ocorre se a mãe tiver sido tratada com sucesso e não for virêmica (JHAVERI, 2022).

Da mesma forma, não existem vacinas para prevenir a infecção pelo HDV e a forma mais eficaz de preveni-la é a vacinação contra hepatite B (vírus auxiliar). Pacientes com HDV crônico devem fazer ultrassonografia anual para evidência de carcinoma hepatocelular, pois possuem risco aumentado para o seu desenvolvimento (NEGRO; LOK, 2023).

As medidas de prevenção ao HEV incluem acesso a saneamento básico, lavagem de alimentos, cozimento adequado de carnes e avaliação de animais possivelmente contaminados. A vacina contra hepatite E não está disponível no Brasil. Os viajantes para áreas endêmicas devem evitar a ingestão de água de pureza desconhecida e alimentos de vendedores ambulantes, frutos do mar crus ou mal cozidos, carne ou produtos suínos e vegetais crus (SHERMAN, 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O Ministério da Saúde vem criando normativas para prevenção e controle das hepatites virais e muitas ações estão sendo relevantes neste sentido, tais como, a vacinação, que já se inicia nos primeiros anos de vida, e as melhorias sanitárias que vêm acontecendo na sociedade, as quais são fatores primordiais para diminuição dessa doença na população.

No Brasil, a vacinação contra a hepatite B foi implementada a partir de 1989, pelo Programa Nacional de Imunizações, proporcionando a redução desta doença ao longo dos anos, sendo que a vacina é a principal medida de prevenção da doença.

De modo geral, os serviços de saúde às vezes são falhos na atenção às ações preventivas, cuja deficiência pode acarretar aumento significativo do número de casos da doença.

Refletindo sobre as informações discutidas anteriores, é possível afirmar que este trabalho mostrou a necessidade de esclarecer tanto aos profissionais da saúde, como à população em geral acerca das formas de transmissão, tratamento e prevenção das hepatites virais, permitindo o exercício da cidadania, na construção de um sistema de vigilância à saúde.

Desta forma, espera-se que este estudo seja uma forma de avanço para enaltecer o tratamento dirigido aos pacientes portadores de hepatites virais, assim como sua prevenção, e que novos estudos na área possam favorecer o paciente permitindo aprofundar o seu conhecimento em um dos maiores problemas de saúde do Brasil que são as hepatites virais.

## REFERÊNCIAS

AVELINO, M. M.; PIMENTEL, A. M.; GUSMÃO-FILHO, F. A. R. DE. Doença Sexualmente Transmissíveis. *In*: BURNS, D. A. R. et al. (Eds.). . **Tratado de pediatria : Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2017. p. 1006–1025.

BRASIL. Ministério da saúde. **Calendário Nacional de Vacinação**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de articulação estratégica de vigilância em saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do h. E das h. V. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **A, B, C, D, E de hepatites para comunicadores**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRODERICK, A. **Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents?search=hepatite pediatria&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents?search=hepatite%20pediatria&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=3)>. Acesso em: 12 jul. 2023.

CARVALHO, A. P. DE; FARIA, S. M. DE. Imunizações. In: **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2017. p. 1078-1087.

CHOPRA, S.; LAI, M. **Hepatitis A virus infection: Treatment and prevention**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-treatment-and-prevention?search=pediatric Hepatitis A virus&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-treatment-and-prevention?search=pediatric%20Hepatitis%20A%20virus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 27 jun. 2023.

DE PAULA, V. S. et al. High prevalence of hepatitis A in indigenous population in north Brazil. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, p. 1–7, 29 set. 2020.

DIENSTAG, J. L. Hepatite viral aguda. In: KASPER, D. L. et al. (Eds.). **Medicina interna de Harrison**. 19. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 8055-8114.

DRUTZ, J. E. **Hepatitis B virus immunization in infants, children, and adolescents**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-infants-children-and-adolescents>>. Acesso em: 12 jul. 2023.

FARIAS, N. S. DE O. et al. Occurrence of hepatitis B in pregnant women and followup of exposed children in the State of São Paulo, Brazil, in 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, p. e2019443, 8 maio 2020.

FERRARI, C. HBV and the immune response. **Liver International**, v. 35, n. s1, p. 121-128, 1 jan. 2015.

FERREIRA, A. R. *et al.* Hepatites Virais A, B e C em crianças e adolescentes. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. Supl 2, p. S46-S60, 2014.

JHAVERI, R. **Hepatitis C virus infection in children**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children?search=pediatric Hepatitis C virus&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children?search=pediatric%20Hepatitis%20C%20virus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 10 jul. 2023.

LOK, A. S. **Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history?search=hepatite pediatria&topicRef=5943&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history?search=hepatite%20pediatria&topicRef=5943&source=see_link)>. Acesso em: 5 jul. 2023.

LYRA, A. C.; FELGA, G. E. G.; SILVA, L. C. DA. Hepatites Agudas Virais. In: MARTINS, M. DE A. *et al.* (Eds.). **Clínica Médica: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2009. p. 280-290.

NEGRO, F.; LOK, A. S. **Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of hepatitis D virus infection**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-d-virus-infection?search=hepatite pediatria&topicRef=3664&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-d-virus-infection?search=hepatite%20pediatria&topicRef=3664&source=see_link)>. Acesso em: 5 jul. 2023.

OPAS/OMS. **CD58/INF/9 - Plano de ação para prevenção e controle das hepatites virais: Relatório final**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/documentos/cd58inf9-plano-acao-para-prevencao-e-controle-das-hepatites-virais-relatorio-final>>. Acesso em: 4 jul. 2023.

QUIRÓS-TEJEIRA, R. E. **Overview of hepatitis A virus infection in children**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children?search=pediatric HepatitisA virus&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children?search=pediatric%20HepatitisA%20virus&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 27 jun. 2023.

SBIM - Sociedade brasileira de imunizações. **Vacina hepatite A**. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-hepatite-a>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

SHERMAN, K. E. **Hepatitis E virus infection**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection?search=pediatric Hepatitis A virus&topicRef=4958&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection?search=pediatric%20Hepatitis%20A%20virus&topicRef=4958&source=see_link)>. Acesso em: 6 jul. 2023.

TEO, E.-K.; LOK, A. S. **Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?search=hepatite pediatria&topicRef=5943&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?search=hepatite%20pediatria&topicRef=5943&source=see_link)>. Acesso em: 12 jul. 2023.

WEDEMEYER, H.; PAWLITSKY, J.-M. Hepatite viral aguda. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Eds.). . **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 3219–3243.

## HERPES: VARICELA, HERPES ZÓSTER E ROSÉOLA INFANTUM

Robson César Matias de Sousa

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2355188165560742>

<https://orcid.org/0009-0008-7574-5978>

Ana Beatriz Gonçalves de Sousa

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/9354611734221459>

<https://orcid.org/0000-0002-6324-5035>

Francisca Nayara dos Santos Madeira

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/5833931587642916>

<https://orcid.org/0000-0001-8838-7518>

José Henrique Alves Oliveira dos Reis

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/9215653520138536>

<https://orcid.org/0009-0002-4219-3632>

Marília Viana Miranda

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/6213266746909371>

<https://orcid.org/0000-0002-3131-1624>

Pamela Mayumi Kihara

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8381898223852104>

<https://orcid.org/0000-0001-5380-3251>

**RESUMO:** O herpes vírus humano tipo 3, também conhecido como vírus Varicela Zóster (VVZ) pertence à família *Herpesviridae* e é o agente etiológico da varicela e do herpes zoster. A varicela é uma doença aguda contagiosa produzida pelo vírus varicela-zoster. O herpes zóster é produzido pela reativação de uma infecção latente pelo mesmo vírus. Na infância, o risco aumenta quando são

acometidos por varicela no primeiro ano de vida e/ou a mãe tem infecção pelo VVZ no terceiro trimestre de gravidez. O que destaca a relação da imaturidade imunológica favorecer a disseminação da infecção e contribuir para gravidade da infecção (KOSHY E. *et al.*, 2018; MEDEIROS *et al.*, 2022). A maioria dos casos apresenta cura em poucas semanas. O Herpes Zóster pode provocar manifestações mais graves, principalmente em neonatos e indivíduos imunocomprometidos, podendo representar um perigo para infecções secundárias e apresentar complicações graves envolvendo vários sistemas do organismo (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013).

Palavras-chave: Herpes zóster; Infecção pelo Vírus da Varicela-Zóster; Pediatria

**ABSTRACT:** Human herpes virus type 3, also known as Varicella Zoster virus (VZV), belongs to the Herpesviridae family and is the etiological agent of chickenpox and herpes zoster. Chickenpox is an acute contagious disease produced by the varicella-zoster virus. Herpes zoster is produced by the reactivation of a latent infection by the same virus. In childhood, the risk increases when they are affected by chickenpox in the first year of life and/or the mother has VZV infection in the third trimester of pregnancy. This highlights the relationship between immunological immaturity favoring the spread of infection and contributing to the severity of the infection (KOSHY E. *et al.*, 2018; MEDEIROS *et al.*, 2022). Most cases heal within a few weeks. Herpes Zoster can cause more severe manifestations, especially in neonates and immunocompromised individuals, and may pose a danger to evacuation and present serious complications involving various body systems (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013).

Keywords: Herpes zoster; Varicella-Zoster Virus Infection; Pediatrics.

## INTRODUÇÃO

A família Herpesviridae, subfamília Alfa-herpesvírus, é composta por vírus citolíticos e neurotrópicos, de crescimento rápido e que tendem a permanecer em latência nos gânglios sensitivos durante toda a vida e são agentes causadores de doenças diversificadas.

Os vírus Herpes simplex (VHS) tipos 1 e 2, o vírus Varicella zóster (VVZ) causa reagudização quando ocorre a queda da imunidade do indivíduo por inúmeros fatores, como neoplasias, infecção pelo HIV, uso

de corticoterapia e demais imunossupressores, entre outros (KLIEGMAN, 2020).

As infecções pelos VHS tipos 1 e 2 estão entre as mais comuns em todo o mundo. Classicamente, o tipo 1 é associado com infecções na face, e o tipo 2, na região genital. O genoma DNA dos herpes simples 1 e 2 apresenta uma semelhança de aproximadamente 50%, mas ambos apresentam sequências próprias de proteínas que diferenciam um do outro (KLIEGMAN, 2020).

O vírus Epstein-Barr (VEB) pertence à família Herpesviridae, subfamília Gamma-herpevirinae, gênero Lymphocryptovirus. É também conhecido como herpes vírus humano 4 (HHV-4), um dos 8 herpes vírus humanos conhecidos.

Em crianças pequenas, a infecção pelo VEB apresenta-se geralmente na forma de febre baixa prolongada, com ou sem linfadenopatia, tosse, rinorreia e faringite (KLIEGMAN, 2020).

Em adolescentes e adultos, a mononucleose infecciosa é a apresentação clínica mais comum da infecção pelo VEB e caracteriza-se por faringite, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, cansaço e febre. Frequentemente, notam-se linfócitos atípicos em sangue periférico (KLIEGMAN, 2020).

A febre é geralmente menor que 39°C, de início abrupto, podendo persistir por 1 a 2 semanas. A linfadenomegalia costuma ocorrer entre a 2ª e a 4ª semanas de doença, é preferencialmente cervical, podendo eventualmente ser generalizada, acometendo as cadeias occipitais, supraclaviculares, axilares e inguinais. A faringite ocorre na 1ª semana de doença, variando de quadros leves a sintomas que podem ser confundidos com a faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes*. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam esplenomegalia, que pode chegar a 80% dos casos em crianças pequenas. Esse sinal fica evidente no final da 2ª semana, desaparecendo na 3ª ou 4ª semana de doença (KLIEGMAN, 2020).

Os herpes vírus humanos 6 e 7 são agentes linfotrópicos membros da família Herpesviridae e que, como os demais herpes vírus, estabelecem um estado de latência durante toda a vida após a infecção primária e podem apresentar reativações. Infelizmente, as circunstâncias e as

manifestações clínicas que determinam a reativação desses vírus em indivíduos saudáveis não são claras (KLIEGMAN, 2020).

As apresentações clínicas do HHV-6 variam de acordo com a idade e a competência imunológica da criança. Entre as manifestações clínicas da infecção primária em crianças imunocompetentes, destacam-se o exantema súbito e a doença febril inespecífica sem exantema ou sinais localizatórios (KLIEGMAN, 2020).

O Exantema Súbito (roseola infantum, sexta doença), acomete até 20% das crianças com infecção primária pelo HHV-6B. Clinicamente caracteriza-se por um quadro febril de até 40°C com duração de aproximadamente 5 dias. Após a normalização da temperatura, surge um exantema maculopapular, que desaparece à compressão, com 2 a 5 mm de diâmetro, iniciando no tronco e com evolução centrífuga. Não é seguido de prurido ou descamação e pode durar de horas até 4 dias. O desfecho é favorável na maioria dos casos (KLIEGMAN, 2020).

A doença herpes zóster, apesar de ocorrer em qualquer idade, raramente acomete crianças hígdas vacinadas contra varicela. O herpes zóster, além de raro na infância, cursa com caráter mais benigno se comparado aos adultos. Os principais desencadeantes para reativação na faixa etária infantil são neoplasias, doenças autoimunes, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KLIEGMAN, 2020).

Clinicamente caracteriza-se por um quadro febril de até 40°C com duração de aproximadamente 5 dias. Após a normalização da temperatura, surge um exantema maculopapular, que desaparece à compressão, com 2 a 5 mm de diâmetro, iniciando no tronco e com evolução centrífuga. Não é seguido de prurido ou descamação e pode durar de horas até 4 dias. O desfecho é favorável na maioria dos casos (KLIEGMAN, 2020).

Neste capítulo vamos abordar mais profundamente duas patologias causadas pelo Herpes Vírus: Varicela e Herpes Neonatal.

## **VARICELA**

O herpes vírus humano tipo 3, também conhecido como vírus Varicela Zóster (VVZ) pertence à família *Herpesviridae* e é o agente etiológico da varicela e do herpes zóster. É específico da espécie humana. Popularmente conhecida como catapora, a infecção primária pelo VVZ é altamente contagiosa, imunoprevenível e se manifesta principalmente na infância. Sua principal característica é o polimorfismo das lesões cutâneas (MAIA *et al.*, 2015).

Apesar de ser considerado uma infecção leve e benigna, a varicela pode representar um quadro mais grave quando se trata de neonatos e imunodeprimidos, a infecção pode se espalhar para órgãos internos, tais como rins, pulmão, coração. Além disso, a criança fica suscetível a desenvolver infecções bacterianas secundárias (MAIA *et al.*, 2015; LOBO *et al.*, 2015).

## **EPIDEMIOLOGIA**

A varicela é uma doença febril que apresenta picos de surtos no inverno e primavera, característico de países de clima temperado e tropical. É uma doença de distribuição universal, acomete pessoas de todas as idades, mas sua prevalência é maior na infância, principalmente entre 5 e 9 anos de idade (KLIEGMAN *et al.*, 2020; MOTA & CARVALHO, 2016).

As complicações são mais frequentes em menores de um ano e adultos. Antes do surgimento da vacina, sua taxa de incidência era maior que 90%. O imunizante é composto pelo vírus atenuado e confere uma alta imunogenicidade, principalmente para crianças de até 12 anos de idade. A vacina se mostrou altamente eficaz no controle de surtos e registrou-se diminuição de hospitalizações e óbito no grupo alvo da imunização. Segundo KLIEGMAN *et al.* (2020), a maior taxa de transmissão ocorre no ambiente doméstico, seguidos de transmissão em ambiente escolar. A varicela é contagiosa antes do período que surgem as erupções na pele, ou seja, entre 24 a 48 horas, até que as vesículas se tornem crostosas (CANZIANI *et al.*, 2015).

## **FISIOPATOLOGIA**

A transmissão da VVZ acontece por secreções orofaríngeas, através da inalação de micropartículas eliminadas ao tossir, falar ou espirrar e pelo líquido das lesões cutâneas pelo contato direto. A infecção primária ocorre quando o patógeno entra em contato com a mucosa do trato respiratório superior, com posterior disseminação hematogênica e linfática. Até o momento não há comprovação da transmissão viral ocorrer por fômites (KLIEGMAN *et al.*, 2020; LOBO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2022).

O período de incubação do vírus ocorre entre 14 e 16 dias, é maior nos que receberam imunização passiva, podendo chegar a 28 dias. A viremia já é identificada em média 5 dias antes do aparecimento das lesões e mantém-se até 4 dias após (KLIEGMAN *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022).

## **CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Nas crianças não é comum o período prodrômico. A principal característica é o estado febril de intensidade moderada (proporcional ao exantema), que varia de 38 a 39°C, associado ao aparecimento do exantema. O polimorfismo regional das lesões e acometimento da mucosa oral é característico; acompanhado de prurido que pode ser intenso. Podem surgir outros sintomas como vômitos, cefaleia e anorexia. As lesões (em torno de 300) podem surgir na face, couro cabeludo, tronco e membros (com distribuição centrípeta). As vesículas são rompidas com facilidade, preenchidas por um líquido claro, depois viram pus, tornam-se pustulentas, rompem e por último surgem as crostas (COUTO *et al.*, 2020; KLIEGMAN *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022).

Em crianças saudáveis a principal complicação da varicela é a infecção bacteriana secundária das lesões cutâneas. Ocorrem celulite, impetigo, erisipela e abscessos. Em segundo lugar, as alterações do sistema nervoso central como: encefalite, mielite transversa, síndrome de Reye, neuropatia periférica e síndrome de Guillain-Barré. A pneumonia em crianças é a segunda maior causa de internação por complicação da varicela e a principal causa de óbitos (KLIEGMAN *et al.*, 2020).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da varicela é, predominantemente, clínico epidemiológico, uma vez identificadas as lesões e suas características associadas aos dados epidemiológicos. Exames laboratoriais para confirmação de diagnóstico são dispensáveis, desde que não seja necessário identificar diagnóstico diferencial (KLIEGMAN *et al.*, 2020; PETRAGLIA *et al.*, 2020).

A PCR, detecção de antígenos, culturas e anticorpos séricos podem ser utilizados para elucidar diagnósticos diferenciais (KLIEGMAN *et al.*, 2020; LOBO *et al.*, 2015).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Existem outras afecções similares a varicela (principalmente o quadro inicial e leve da doença). Deve-se realizar o diagnóstico diferencial com as seguintes patologias: escabiose, herpes simples generalizado, dermatite herpetiforme, síndrome mão-pé-boca e urticária papular ou prurido estrófulo (PETRAGLIA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022).

## **TRATAMENTO**

Por se tratar de uma doença autolimitada, são necessários cuidados gerais a fim de evitar outras infecções secundárias e alívio dos sintomas. É preciso realizar higiene local e prescrição de medicações como anti-histamínicos. Para a febre pode ser prescrito antitérmicos comuns (PETRAGLIA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022).

Em alguns casos mais complicados pode ser necessário do uso de antivirais, como o aciclovir, que é a primeira escolha e o uso pediátrico é permitido. Outros medicamentos com ação parecida ao aciclovir são o valaciclovir e o fanciclovir (SILVA *et al.*, 2022; VASCONCELOS & LIBERAL, 2013).

## PROGNÓSTICO

Em crianças saudáveis, a varicela desaparece sem tratamento específico e geralmente não evolui para complicações. Entretanto, em imunodeprimidos ela pode representar um perigo para infecções secundárias e apresentar complicações graves envolvendo vários sistemas do organismo (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013).

## PREVENÇÃO

A forma inicial de prevenção é o isolamento aéreo e de contato para todos os pacientes com varicela, de no mínimo cinco dias após o início do exantema ou idealmente, até que as lesões formem crostas. No caso de recém-nascidos de mães infectadas, devem permanecer com estas precauções até vinte e oito dias. Os neonatos com quadro de varicela congênita, não necessitam de isolamento (PETRAGLIA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022).

Pacientes com varicela não complicada, podem retornar suas atividades normais, a partir do momento que as lesões estejam na fase crostosa ou quando imunizadas, não surjam novas lesões há 24 horas.

A imunização ativa e passiva contra a varicela é ofertado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A vacina faz parte do calendário básico de vacinação do PNI (programa nacional de imunização). A vacina é administrada na rotina, associada à tríplice viral (tetra viral), aos quinze meses e um reforço a partir de quatro anos de idade.

A imunoglobulina contra varicela zóster (VZIG), deve ser administrada aos expostos a uma pessoa com varicela no período infectante, nas seguintes situações: crianças imunossuprimidas; gestantes suscetíveis; prematuros menores que 28 semanas de gestação; prematuros maiores ou igual 28 semanas, hospitalizados e que a mãe não tenha história de varicela prévia; neonatos com mães com quadro de varicela iniciado 5 dias ou menos antes do parto, até 48 horas após o parto.

## **HERPES NEONATAL**

A infecção neonatal pelo vírus herpes simples pode ser causada pelos sorotipos 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2). São da família Herpesviridae, subfamília Alfa-herpervírus. Caracterizam-se por serem citolíticos, neurotrópicos e com crescimento rápido.

Podem causar diversas doenças, dependendo do local inicial de infecção, o estado imune do paciente e se a infecção é primária ou recorrente (SILVA et al, 2022; KLIEGMAN, 2020). O HSV-2 é mais predominante no período neonatal e com pior prognóstico.

## **EPIDEMIOLOGIA**

O HSV-1 é mais propenso a causar infecções orais recorrentes em crianças de baixa idade. Enquanto o HSV-2 infecta a região anogenital (DEMMLER-HARRISON, 2022; SILVA et al, 2022).

## **FISIOPATOLOGIA**

A infecção primária durante a gravidez, relaciona-se a uma maior taxa de transmissão vertical. Esse fato é justificado pela menor transferência materna de anticorpos ao feto, maior carga e tempo de excreção do vírus. A utilização de instrumentais para monitorização fetal em partos de mães com excreção genital do vírus e tempo de bolsa rota superior a 6 horas, aumentam a taxa de transmissão do vírus ao feto (SILVA et al, 2022).

A infecção intrauterina ocorre por via transplacentária ou ascendente. É uma forma rara de aquisição do vírus e relaciona-se a apresentações graves. A infecção materna primária antes da vigésima semana associa-se a malformações congênitas, aborto espontâneo e natimortos.

A infecção intraparto ocorre devido ao contato fetal com secreções genitais maternas infectadas. É a forma mais comum. Novamente o risco de infecção fetal é maior durante a infecção materna primária.

A infecção pós-natal é relacionada ao contato do lactente com HVS-1. Por meio das lesões em mama, labial (beijos no rosto) e nosocomial (mão de cuidadores).

## **CLÍNICA**

O quadro clínico tem início insidioso, geralmente manifesta-se entre o quinto e décimo quarto dia após a alta hospitalar. Ocorre de forma mais frequente recusa alimentar e letargia.

Na doença disseminada, os pacientes apresentam sinais e sintomas na primeira semana de vida e a viremia é intensa. O acometimento é multiorgânico. Em até 70% dos casos existe acometimento do sistema nervoso central. Frequentemente as mães adquirem a primo-infecção na gestação. É caracterizado por: irritabilidade, taquidispneia, convulsões, hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragias, acometimento de adrenais, choque e tardiamente exantema vesicular característico.

A encefalite manifesta-se isolada ou associada ao quadro disseminado. A mortalidade é de até 50% em não tratados. Inicialmente pode ser assintomática com posterior surgimento de distermias, irritabilidade, recusa alimentar, convulsões e sinais do trato piramidal. Até metade dos sobreviventes apresentam algum retardo motor.

Outra manifestação é a infecção de pele, olhos e boca. Surge aproximadamente no 10º dia de vida. Caracteriza-se por vesículas agrupadas em locais do corpo do neonato que fizeram contato direto com o vírus durante o nascimento. Tem potencial de acometer o sistema nervoso central e ainda evoluir para forma disseminada.

## **DIAGNÓSTICOS E EXAMES COMPLEMENTARES**

Durante o pré-natal o diagnóstico pode ser realizado pela ultrassonografia, retardo do crescimento intrauterino, calcificações cerebrais, hepatoesplenomegalia, microcefalia e hidroanencefalia são achados relevantes.

Após o nascimento, por meio de material coletado de lesões de pele, sangue, urina líquido cefalorraquidiano (LCR), fezes, boca,

conjuntiva e pele; realiza-se a cultura do vírus. Deve ser realizado nas primeiras 36 horas de vida.

Outro método utilizado é a identificação do DNA viral pela PCR (reação em cadeia da polimerase), em sangue e LCR.

Recém-nascidos com diagnóstico de HSV devem realizar avaliação oftalmológica independente da classificação da doença para identificação de possível acometimento ocular (DEMMLER-HARRISON, 2022).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial é variado e inclui afecções infecciosas ou não infecciosas que cursem com lesões cutâneas vesiculares, oculares, manifestações do SNC e de outros sistemas (DEMMLER-HARRISON, 2022).

As lesões cutâneas vesiculares podem levar a suspeita de doenças como o eritema toxico neonatal, candidíase cutânea congênita, melnose pustulosa neonatal transitória e incontinência pigmentar (MATHES; KITTLER, 2023).

A doença ocular pode ter como diagnóstico diferencial a conjuntivite viral por adenovírus ou enterovírus ou conjuntivite bacteriana (DEMMLER-HARRISON, 2022).

Diante de um quadro com acometimento neurológico, suspeitar de meningite bacteriana, meningoencefalite viral, lesões no SNC, síndrome de abstinência neonatal, hipoglicemia, dentre outras afecções (DEMMLER-HARRISON, 2022).

A doença disseminada, por ser inespecífica e acometer diversos sistemas, pode levar a suspeita de sepse bacteriana, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, hepatite viral, pneumonia viral e erros inatos do metabolismo (DEMMLER-HARRISON, 2022).

## **TRATAMENTO**

As lesões cutâneas devem ser mantidas limpas para evitar contaminação e complicações. Para tratamento medicamentoso é recomendado aciclovir via endovenosa na dose recomendada de 60 mg/kg/dia dividido em três doses por dia (SILVA et al, 2022).

A duração depende do padrão da doença apresentada pelo neonato. Caso seja doença exclusiva de pele, olhos e boca, o tratamento deve ter duração de no mínimo 14 dias. Entretanto, em casos de doenças disseminadas ou do SNC, o tratamento deve durar mais de 21 dias (DEMMLER-HARRISON, 2023; SILVA et al, 2022).

Após terapia parenteral, é recomendado terapia supressiva com aciclovir via oral 300 mg/m<sup>2</sup>/dia, três vezes ao dia, durante seis meses. A terapia supressiva é indicada para evitar recorrências da forma cutâneas, além de estar associada e melhores resultados em crianças com acometimento neurológico (DEMMLER-HARRISON, 2023).

## **PREVENÇÃO**

Pais ou responsáveis devem ser educados sobre a forma de transmissão da doença por meio do contato com a pele ou secreções contaminadas. Deve-se prezar pela higiene, incluindo lavagem de mãos adequadas e evitar contato com secreções durante doença ativa (KLIEGMAN, 2020; BHATTA; KEYAL; LIU, 2018).

Para mulheres grávidas com herpes genital ativo, é indicado cesárea visando reduzir o risco de transmissão para o feto. Contribuindo para a redução do risco de transmissão, gestantes devem utilizar diariamente aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral nas últimas quatro semanas de gestação. Mães com lesões ativas de HSV na mama não devem amamentar até a resolução do quadro herpético (KLIEGMAN, 2020; JAMES; SHEFFIELD; KIMBERLIN, 2014).

Para recém-nascidos via parto vaginal de mãe com doença ativa é recomendado tratamento com aciclovir por um período mínimo de duas semanas. Outros estudos apontam que o tratamento só deve ser iniciado caso haja evolução com sinais e sintomas ou a cultura viral presente resultado positivo (KLIEGMAN, 2020).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O contato com o agente causador do vírus da Herpes é relativamente frequente na população, acometendo diversos indivíduos durante algum momento de sua vida, sendo mais comum o

desenvolvimento da varicela e da roséola infantum na primeira infância, já os casos de desenvolvimento de herpes zóster na criança é aumentado quando são acometidos por varicela no primeiro ano de vida e/ou a mãe tem infecção pelo VVZ no terceiro trimestre de gravidez. A Herpes Neonatal (HSV-2) é mais predominante no período neonatal e com pior prognóstico.

## REFERÊNCIAS

BHATTA, Anil Kumar; KEYAL, Uma; LIU, Ye qiang; GELLEN, Emese. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. **Jddg: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 685-692, 15 maio 2018.

COUTO, Bruna Albernaz Costa *et al.* Uma breve revisão literária sobre herpes zoster na faixa pediátrica com ênfase para as manifestações em imunossuprimidos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19123-19134, 2020.

DE OLIVEIRA MEDEIROS, Luana *et al.* **Herpes zoster infantil: um estudo retrospectivo de 10 anos.** Research, Society and Development, v. 11, n. 9, p. e3211931705-e3211931705, 2022.

DEMMLER-HARRISON, Gail J. **Infecção neonatal pelo vírus herpes simplex: características clínicas e diagnóstico.** UpToDate. 2022.

JAMES, Scott H.; SHEFFIELD, Jeanne S.; KIMBERLIN, David W. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. **Journal Of The Pediatric Infectious Diseases Society**. [S.I.], p. 19-23. set. 2014.

KLIEGMAN, Robert M. *et al* (Ed). Nelson: **Tratado de Pediatria.** Elsevier Health Sciences, 2020.

KOSHY E, Mengting L, KUMAR H, Jianbo W. **Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review.** Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018 May-Jun;84(3):251-262.

LOBO, Iza Maria Fraga *et al.* Vírus varicela zoster. **RBM - Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 72, n. 6, p. 231-238, jun. 2015.

MAIA, Catarina *et al.* Estudo clínico-epidemiológico da infecção complicada por vírus varicela-zoster na idade pediátrica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 741-748, 2015.

MATHES, Erin; KITTLER, Nicole W. **Lesões vesiculares, pustulares e bolhosas no recém-nascido e na criança.** UpToDate. 2023.

MOTA, Alessandra de Martino; CARVALHO-COSTA, Filipe Anibal. Varicella zoster virus related deaths and hospitalizations before the introduction of universal vaccination with the tetraviral vaccine. **Jornal de Pediatria**, v. 92, p. 361-366, 2016.

PETRAGLIA, Tânia Cristina de Matos Barros; SZTAJNBOK, Denise Cardoso das Neves. **Infectologia: Pediatria.** Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). 2. ed., SP: Manole, 2020.

SILVA, Luciana Rodrigues *et al.* **Tratado de Pediatria.** 5 ed., Barueri, São Paulo: Manole, 2022.

VASCONCELOS, Marcio Moacyr; LIBERAL, Edson Ferreira. **Infectologia: pediatria.** Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

## EXPOSIÇÃO AO HIV

Salma Maria Dias

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7142998840827205>  
<https://orcid.org/0009-0004-3828-3760>

Jean Matheus Guedes Cardoso

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2878756527305230>  
<https://orcid.org/0000-0002-5755-4237>

Nicolas Kevyn Cavalcante Fernandes

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3323679736037315>  
<https://orcid.org/0009-0008-1274-453X>

Ruy Ferreira Da Silva

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/1851664243407502>  
<https://orcid.org/0000-0003-3886-208X>

Stela Batista Corrêa Sousa

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/2414916094054016>  
<https://orcid.org/0000-0002-6843-7597>

**RESUMO:** O acesso generalizado à terapia antirretroviral (TARV) na gravidez reduz substancialmente a transmissão vertical do HIV. A redução da exposição do feto ao vírus depende da conscientização da gestante em realizar o pré-natal. A revisão da literatura foi feita nas bases de dados PubMed, Medscape, Science Direct, SciELO e PsycInfo, entre os anos de 2013 a 2023. Toda criança nascida de mãe HIV+ deve ser considerada como exposta e deve ser notificada, sendo a finalização dessa ficha possível somente após os 18 meses, com os resultados desses exames sorológicos. O uso da TARV para todas as crianças nascidas de mãe HIV+ é imprescindível, sendo preferencialmente iniciada nas primeiras quatro horas de vida, ainda na sala de parto. A profilaxia do recém-nascido

exposto compreende um conjunto de diversas medidas, tais como: o diagnóstico precoce, a terapia antirretroviral, a cesariana eletiva, a contra-indicação de procedimentos invasivos e a suspensão do aleitamento materno devido ao risco de transmissão. O esquema antirretroviral adequado ao neonato emerge como um dos pilares para a prevenção de infecção materno-infantil, sendo esse, por sua vez, dependente de fatores de risco para transmissão vertical intrínsecos à mãe e ao bebê.

Palavras-chave: Exposição; profilaxia; recém-nascido; gestante.

**ABSTRACT:** Widespread access to antiretroviral therapy (ART) during pregnancy substantially reduces mother-to-child transmission of HIV. Reducing the exposure of the fetus to the virus depends on the pregnant woman's awareness of performing prenatal care. The literature review was carried out in the PubMed, Medscape, Science Direct, SciELO and PsycInfo databases, between the years 2013 to 2023. Every child born to an HIV+ mother must be considered as exposed and must be notified, with the completion of this form only possible after 18 months, with the results of these serological tests. The use of ART for all children born to an HIV+ mother is essential, preferably starting in the first four hours of life, still in the delivery room. The prophylaxis of the exposed newborn comprises a set of different measures, such as: early diagnosis, antiretroviral therapy, elective cesarean section, contraindication of invasive procedures and the suspension of breastfeeding due to the risk of transmission. The adequate antiretroviral regimen for the newborn emerges as one of the pillars for the prevention of mother-infant infection, which, in turn, depends on risk factors for vertical transmission intrinsic to the mother and the baby.

Keywords: Exhibition; prophylaxis; newborn; pregnant.

## INTRODUÇÃO

O acesso generalizado à terapia antirretroviral (TARV) na gravidez reduz substancialmente a transmissão vertical do HIV, o que significa que a maioria das crianças nascidas de mães com o vírus são expostas ao patógeno e não são infetadas (WEDDERBURN *et al.*, 2022).

A redução da exposição do feto ao vírus depende da conscientização da gestante em realizar o pré-natal, no qual ocorrem o aconselhamento para a realização dos testes sorológicos de HIV; a utilização precoce do tratamento com antirretrovirais; a orientação sobre a escolha da via de parto, a qual dependerá das situações

obstétricas e/ou da carga viral; orientações no puerpério e sobre os cuidados rotineiros, aumentando, assim, as chances da gestante ter um bebê saudável (MENGISTU *et al.*, 2023; TRINDADE *et al.*, 2021).

Apesar do alto índice de cobertura pré-natal no cenário de saúde pública do Brasil, parte das gestantes deixa de submeter-se ao exame laboratorial que diagnostica a presença do vírus no organismo, seja por dificuldade de acesso e/ou pela qualidade da atenção (LIMA *et al.*, 2017; SELPH *et al.*, 2019).

## **METODOLOGIA**

A revisão da literatura foi feita nas bases de dados PubMed, Medscape, Science Direct, SciELO e PsycInfo, entre os anos de 2013 a 2023. Os descritores utilizados na busca eletrônica foram, em língua portuguesa: *crianças com HIV/Aids, adolescentes com HIV/Aids, adesão ao tratamento, revelação do diagnóstico e estigma*. Em língua inglesa, os descritores foram: *children living with HIV/Aids, youth living with HIV/Aids, treatment adherence, disclosure e stigma*.

Com base nos principais resultados e conclusões dos estudos analisados, são apontados diretrizes e recomendações que visam a nortear a prática profissional das equipes de saúde que atuam junto a esse segmento de crianças expostas ao HIV.

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÃO**

A profilaxia do recém-nascido exposto ao HIV compreende um conjunto de diversas medidas, tais como: o diagnóstico precoce, a terapia antirretroviral, a cesariana eletiva, a contra-indicação de procedimentos invasivos e a suspensão do aleitamento materno devido ao risco de transmissão (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013; KLIEGMAN, 2022).

A combinação de todas essas medidas profiláticas, é responsável por diminuir a taxa de transmissão vertical a níveis menores do que 1%, em contraste com a taxa de 39%, quando as medidas citadas não são instituídas. Caso essas medidas não sejam realizadas em tempo oportuno,

a infecção pelo HIV pode, devido aos distúrbios da imunidade, propiciar o surgimento de infecções oportunistas, como as provocadas pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Salmonella* (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013; KLIEGMAN, 2022).

## **EPIDEMIOLOGIA**

O monitoramento dos casos de crianças expostas ao HIV é realizado por meio da taxa de detecção do vírus em menores de 5 anos de idade, notificados logo após o nascimento, sendo observado, atualmente, uma tendência de queda da transmissão vertical, sobretudo, pelas estratégias de profilaxia adotadas. A título de comparação, a taxa de transmissão caiu, no Brasil, de 3,6 casos/100 mil habitantes em 2009 para 1,9 casos/100 mil habitantes em 2019, o que representa uma queda de aproximadamente 47,2% (SILVA *et al.*, 2022).

Em relação às regiões do Brasil, do total dos 54.804 casos notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), dos anos de 2015 a 2022, 19.537 casos estão situados na região Sudeste, 13.152 casos na região Nordeste, 12.702 casos na região Sul, 6.308 casos na região Norte e 3.093 casos na região Centro-Oeste. Os dados mais recentes, publicados em 2022, constataam o predomínio de casos nas cidades de São Paulo (480 casos), Rio Grande do Sul (378 casos) e Rio de Janeiro (255 casos). Dos pacientes analisados, 53,6% eram em crianças do sexo feminino (BRASIL, 2022).

## **ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NO PRÉ-NATAL**

A precocidade do diagnóstico e o conhecimento do status sorológico da infecção tornam possível a interrupção da cadeia de transmissão do vírus, além de permitir uma atenção adequada às gestantes infectadas (MENDES *et al.*, 2015).

Promover a obrigatoriedade da notificação compulsória de mulheres infectadas e RNs expostos foi uma ferramenta primordial no desenvolvimento de programas de monitoramento de saúde da mulher grávida. Porém, estima-se que a triagem atinja ainda apenas 58,3% dos casos esperados (BRASIL, 2022).

Durante o período gestacional, o HIV interfere no bem-estar das mulheres e traz consequências negativas para o conjunto mãe-filho, substancialmente quando o diagnóstico é realizado de forma tardia (BRASIL, 2022).

As recomendações quanto aos momentos de oferta de testagem para o HIV da gestante/puérpera de acordo com o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde de 2022, se concentram idealmente em três períodos: ao decorrer do pré-natal; durante a maternidade (parto/aborto) ou sempre que houver história de exposição de risco/violência sexual. É substancial que essas testagens aconteçam na 1ª consulta do pré-natal (preferencialmente no 1º trimestre da gestação) e no início do 3º trimestre da gestação (28ª semana) (BRASIL, 2022).

Para o diagnóstico, os testes rápidos são os preferenciais no sentido custo-benefício, pois facilitam o início precoce da terapia antirretroviral e, dessa forma, resposta virológica mais célere (NALWANGA; MUSIIME, 2022).

Cabe destacar a importância de oferecer testagem rápida para IST às parcerias sexuais das gestantes. Está recomendada a testagem rápida combinada para HIV, sífilis, hepatite B (em caso de esquema vacinal completo) e hepatite C, sempre que conveniente (BRASIL, 2022).

De acordo com as bases científicas, apesar de incomuns, podem ocorrer resultados falso-reagentes nos testes para HIV em mulheres gestantes, em função da presença de aloanticorpos que podem ocorrer em virtude de doenças autoimunes, múltiplos partos, transfusões sanguíneas, hemodiálise ou vacinação recente (WEDDERBURN *et al.*, 2022).

O acompanhamento da carga viral do HIV deve acontecer de forma imediata em qualquer fluxo de diagnóstico e preferencialmente antes do início da TARV (BRASIL, 2022).

## **SEGUIMENTO AMBULATORIAL DA GESTANTE**

Em um primeiro momento, convém destacar a importância de se estabelecer recomendações que irão guiar o atendimento inicial das gestantes com diagnóstico de infecção pelo HIV, visto que, sem intervenções profiláticas, há possibilidade de transmissão vertical de 12 a 42%, exigindo a prevenção em momento oportuno (BRASIL, 2014).

Para que seja possível reduzir a transmissão infecciosa materno-infantil, um teste anti-HIV na primeira consulta pré-natal está indicado para toda gestante como forma de triagem inicial para HIV na gestação e, se negativo, devem ser testadas novamente durante o 3º trimestre. Além disso, todas as mulheres em trabalho de parto, e que não apresentem documentação de exame anti-HIV durante a gestação, também deverão realizar teste rápido (TR) para HIV, incluindo uma coleta realizada no último trimestre (BRASIL, 2022).

Após o diagnóstico, toda gestante será abordada de acordo com sua situação clínica, recebendo manejo direcionado a condições como: sinais e sintomas de aids, além da presença de infecções oportunistas (IO). Assim, é imprescindível estabelecer um pré-natal compartilhado de alto risco ou com o Serviço de Atenção Especializada (SAE) à gestante, reduzindo a transmissão através de medidas que vão desde o aconselhamento e triagem pré-natal à planejamento de cesárea eletiva (BRASIL, 2016; SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

A abordagem inicial da pessoa vivendo com HIV visa identificar sua condição clínica e estabelecer uma boa adesão ao tratamento e ao seguimento, os quais serão possíveis através de uma boa relação profissional-usuário. Dessa forma, é importante seguir alguns passos, dentre eles:

1. Avaliar o conhecimento da gestante sobre a doença e explicar sua evolução;
2. Enfatizar o impacto positivo do início do uso de TARV na qualidade de vida e para prevenção da transmissão vertical;
3. Identificar condições que exijam intervenção imediata, como sinais e sintomas sugestivos de IO, além de iniciar profilaxia para essas infecções;
4. Avaliar parceria(s) sexual (is) e filhos(as), além de orientar aspectos relacionados à saúde sexual e à Prevenção Combinada.

A investigação laboratorial busca avaliar a condição geral de saúde, a presença de comorbidades, identificar o status da infecção pelo HIV (situação imunológica e virológica inicial) e fatores que possam interferir na evolução da gravidez. Nesse contexto, a avaliação do risco de transmissão vertical do HIV ocorre por meio do nível da CV-HIV, constituindo, assim, um dos fatores mais importantes para a

contaminação fetal, além de auxiliar na definição da via de parto, seguimento da gestante em qualquer momento e permitir estimar a adesão à TARV (BRASIL, 2022).

Durante o seguimento da gestante vivendo com HIV, devem ser realizados pelo menos três exames de CV-HIV durante a gestação: na primeira consulta do pré-natal, para estabelecer a magnitude da viremia; quatro semanas após a introdução ou mudança da TARV, para avaliar a resposta ao tratamento; na 34ª semana de gestação, para indicação da via de parto.

Para gestantes em início de tratamento, a contagem de LT-CD4+ deverá ser realizada na primeira consulta de pré-natal e, pelo menos, a cada três meses durante a gestação. Aquelas em seguimento clínico em uso de TARV, com CV-HIV indetectável, deverá solicitar contagem de LT-CD4+ juntamente com CV-HIV na primeira consulta e na 34ª semana de gestação. Por fim, recomenda-se um número mínimo de seis consultas de pré-natal, sendo a primeira consulta realizada idealmente no 1º trimestre da gestação (SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020; BRASIL, 2022).

## **MANEJO CLÍNICO DO RN NA SALA DE PARTO**

Além dos riscos da transmissão vertical durante a gestação, o trabalho de parto e o parto são momentos de transmissão a maior parte das infecções pelo HIV ao RN, devido à exposição de mucosas do RN às partículas virais presentes no sangue e secreções maternas. Sob tal ótica, ainda que os cuidados com o recém-nascido (RN) na sala de parto e pós-parto serem dependentes das condições de nascimento do mesmo, devem ser tomados cuidados para se evitar a exposição prolongada aos agentes virais, dentre eles:

- a. Realizar o parto empelicado, evitando romper as barreiras protetoras à penetração viral.
- b. Clampeamento imediato do cordão umbilical após o nascimento, sem ordenha;
- c. Ainda na sala de parto, realizar o banho do RN com uma fonte de água corrente, evitando lesões na pele da criança;

d. Se necessários, aspirar o conteúdo gástrico evitando traumas e realizar lavagem gástrica com soro fisiológico se houver presença de sangue;

e. A administração de medicações injetáveis somente após a remoção de secreções;

f. Coletar amostra de sangue periférico para realização de carga viral para o HIV;

g. Iniciar profilaxia antirretroviral conforme a classificação de exposição ao HIV (baixo ou alto risco), ainda na sala de parto, de preferência nas primeiras quatro horas após o nascimento. Não é necessário aguardar testes confirmatórios.

## **IDENTIFICAÇÃO DOS RNS EXPOSTOS À INFECÇÃO MATERNA PELO HIV**

Toda criança nascida de mãe HIV+ deve ser considerada como exposta (mesmo se ela não se infectar com o vírus), e toda criança exposta deve ser notificada, sendo a finalização dessa ficha possível somente após os 18 meses, com os resultados desses exames sorológicos (SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

Quando não for possível realizar os testes sorológicos anti-HIV na gestante, segundo as recomendações do Ministério da Saúde (MS), o RN deverá ser avaliado laboratorialmente, com o teste rápido. A primeira coleta de CV-HIV deve ser realizada imediatamente após o nascimento, para todas as crianças expostas ao HIV no momento do parto, sendo o exame feito por punção periférica (contraindicado de cordão umbilical), preferencialmente antes do início da profilaxia com antirretrovirais (ARV), mas nunca atrasando a administração dos medicamentos.

Convém destacar que, a coleta de CV-HIV é contraindicada em crianças com baixo peso (menos de 2.500g) devido a um volume relativo de sangue necessário para execução do exame. Crianças expostas ao HIV e com contraindicação de coleta de CV-HIV poderão iniciar a investigação com o exame de DNA pró-viral.

## **DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS**

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças depende da sua idade, sendo assim estabelecido um marco de 18 meses, já que há a passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG para a criança, o que pode resultar em resultado falso-positivo da sorologia até os 18 meses de idade (BRASIL, 2016).

Para a confirmação diagnóstica em crianças com menos de 18 meses, são necessários dois exames de carga viral com mais de 5.000 cópias/ml cada um, sendo a primeira amostra feita duas semanas após o término da profilaxia. Resultados acima de 5.000 cópias/ml deverão ser repetidos imediatamente, enquanto resultados abaixo desse valor, deverá ser colhida outra amostra após 4 semanas da primeira (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013; SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

Em caso de resultados discordantes, deve-se realizar uma terceira amostra. Caso a mesma seja menor que 5.000 cópias/ml, considerar criança sem infecção. Resultados maiores que esse valor, considera-se criança infectada. Atenção deve ser dada crianças que forem amamentadas em um período menor que 72 horas, deve indicar a profilaxia pós-exposição (PEP) e seguindo a mesma sequência de solicitação de carga viral, contudo, o primeiro exame será solicitado após 2 semanas do início da PEP (VASCONCELOS & LIBERAL, 2013; SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

Após os 18 meses de idade, deve-se solicitar uma sorologia para documentar a soroconversão, sendo esperado um resultado não reagente. Caso o resultado seja reagente, será solicitada uma pesquisa do DNA pró-viral do HIV, sendo a criança considerada infectada caso essa pesquisa seja positiva, e descartando a infecção caso o mesmo seja negativo. Por fim, crianças com duas cargas virais negativas e sorologia reagente aos 18 meses devem realizar o exame qualitativo para detecção do material genético do vírus, imediatamente.

O diagnóstico do HIV para as crianças maiores de 18 meses de idade segue as mesmas orientações do adulto, com a recomendação de dois testes com resultados reagentes.

## **CUIDADOS ANTES DA ALTA NA MATERNIDADE**

Após as medidas de cuidados iniciais no pós-parto imediato, ainda na maternidade, recomenda-se: iniciar o monitoramento laboratorial em todas as crianças expostas, considerando possíveis efeitos colaterais dos ARVs; um resumo de alta com informações do pré-natal, condições do nascimento, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, o tempo de início da profilaxia com antirretrovirais, com sua dose, periodicidade e término. Quanto ao aleitamento materno, orienta-se: não amamentar e inibir a lactação com medicamentos (cabergolina em dose única); substituir o leite materno por fórmula láctea até os seis meses de idade; contraindicar o aleitamento misto e cruzado (SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020; BRASIL, 2022).

O acompanhamento após a alta em serviço especializado, ocorre com uma primeira consulta em menos de 15 dias a contar do nascimento, idealmente na primeira semana de vida (BRASIL, 2022).

## **PLANEJAMENTO DO SEGUIMENTO AMBULATORIAL DO RN**

O acompanhamento de todo recém-nascido filho de mãe infectada pelo HIV deve incluir os testes para diagnóstico da infecção pelo HIV e coinfeções, além de testes complementares para monitoramento de condições associadas até a definição de seu diagnóstico (BRASIL, 2014).

As consultas devem ser mensais nos primeiros 6 meses e, no mínimo, bimestrais a partir do 1º ano de vida. Caso se comprove a transmissão vertical, recomenda-se que esse acompanhamento ocorra até o fim da adolescência, visando identificar alterações relacionadas à exposição a antirretrovirais durante a vida intrauterina (SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

Tendo em vista o maior risco de exposição a outros agentes infecciosos, como *Treponema pallidum*, os vírus das hepatites B e C, o HTLV-1/2, herpes simples, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*, recomenda-se a realização de exames laboratoriais durante esse acompanhamento, visando a monitorização da toxicidade dos ARVs e avaliar a possibilidade de outras infecções.

Os exames laboratoriais necessários durante o acompanhamento desses recém-nascidos se concentram na realização de hemograma, enzimas hepáticas, glicemia e sorologias para HIV, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis (SZTAJNBOK; PETRAGLIA, 2020).

## QUIMIOPROFILAXIA DO RN EXPOSTO

O uso da TARV para todas as crianças nascidas de mãe HIV+ é imprescindível dentre as medidas de profilaxia para transmissão vertical, sendo preferencialmente iniciada nas primeiras quatro horas de vida, ainda na sala de parto. O esquema profilático dependerá de fatores capazes de influenciar o risco da transmissão vertical. Dessa forma, esse risco pode ser classificado em alto ou baixo, conforme critérios abaixo:

**Tabela 1:** Classificação de risco de exposição ao HIV para crianças nascidas de mãe vivendo com HIV

RISCO	CRITÉRIOS
<b>ALTO RISCO</b>	Mães sem pré-natal, <b>OU</b> Mães sem TARV durante a gestação, <b>OU</b> Mães com indicação de profilaxia no momento do parto e que não a receberam, <b>OU</b> Mães com início de TARV após 2ª metade da gestação, <b>OU</b> Mães com infecção aguda pelo HIV durante a gestação, <b>OU</b> Mães com CV-HIV detectável no 3º trimestre, recebendo ou não TARV, <b>OU</b> Mães sem CV-HIV conhecida, <b>OU</b> Mães com Teste Rápido (TR) positivo para o HIV no momento do parto (sem diagnóstico e/ou seguimento prévio).
<b>BAIXO RISCO</b>	Mães em uso de TARV na gestação <b>E</b> com CV-HIV indetectável a partir da 28ª semana (3º trimestre) <b>E</b> sem falha na adesão à TARV

Fonte: adaptado de BRASIL, 2022.

Para crianças com alto risco, o esquema é composto por três antirretrovirais: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Raltegravir (RAL), administrado por 28 dias. Caso possuam menos de 37 semanas de idade gestacional (IG), o esquema será composto de AZT e 3TC, administrado por 28 dias, concomitantemente com nevirapina (NVP) por 14 dias. Àquelas com IG abaixo de 34 semanas deverão realizar a

profilaxia apenas com AZT durante 28 dias, independentemente do risco de exposição ao HIV.

Em crianças com baixo risco, o esquema é composto por apenas um antirretroviral: AZT xarope por 28 dias.

**Tabela 2:** Esquema de doses de antirretrovirais recomendadas para recém-nascidos

Antirretroviral	Idade	Dose
<b>Zidovudina (solução oral de 10mg/ml)</b>	RN com 35 sem de IG ou mais	4mg/kg/dose de 12/12h
	RN com 30 a 35 sem de IG	2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia;
	RN com menos de 30 sem de IG	2mg/kg/dose de 12/12h;
<b>Lamivudina (solução oral de 10mg/ml)</b>	RN com 34 semanas de IG ou mais	Do nascimento até 4ª semana de vida, 2mg/kg/dose de 12/12h.
<b>Raltegravir (100mg suspensão oral)</b>	RN com 37 semanas de IG ou mais	1ª semana: 1,5mg/kg 1x por dia
		A partir da 2ª semana até 4ª semana: 3mg/kg 2x por dia
<b>Nevirapina</b>	RN entre 34 e 37 semanas de	1ª semana: NVP 4mg/kg por dose 2x por dia
		2ª semana: NVP 6mg/kg por dose 2x por dia.

**Legenda:** sem = semanas; IG= idade gestacional.

**Fonte:** adaptado de BRASIL, 2022.

Situações de incapacidade de receber o medicamento por VO, o AZT injetável pode ser utilizado nas seguintes doses:

- RN com 35 semanas de IG ou mais: 3mg/kg/dose, EV, de 12/12h, por quatro semanas;
- RN com 30 a 35 semanas de IG: 1,5 mg/kg/dose, EV, de 12/12h nos primeiros 14 dias de vida e 2,3 mg/kg/dose, EV, de 12/12h a partir do 15º dia, por quatro semanas;
- RN com menos de 30 semanas de IG: 1,5 mg/kg/dose, EV, de 12/12h, por quatro semanas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por conseguinte, é imprescindível destacar que a prevenção da exposição vertical configura uma realidade atual e se baseia na identificação

precoce da gestante HIV+, através da rotina de pré-natal, seu tratamento com antirretroviral e manejo adequado do recém-nascido. Nesse contexto, uma vez que toda criança nascida de mãe vivendo com HIV é considerada exposta, sua investigação deve ocorrer imediatamente após o nascimento com testes rápidos e coleta de CV-HIV.

Sob tal ótica, o esquema antirretroviral adequado ao neonato emerge como um dos pilares para a profilaxia de infecção materno-infantil, sendo esse, por sua vez, dependente de fatores de risco para transmissão vertical intrínsecos à mãe e ao bebê. Por fim, o seguimento de crianças expostas ao vírus deve ocorrer o mais precocemente possível em serviço especializado, idealmente na primeira semana de nascimento, até a definição do diagnóstico, e seu acompanhamento deve incluir testes para coinfeção e monitoramento de condições associadas. Dessa forma, tornar-se-á possível a redução da cadeia de transmissão do vírus, além de ofertar melhor qualidade de vida ao binômio mãe-filho.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em Pediatria**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/comsenso\\_pediatria\\_2007.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/comsenso_pediatria_2007.pdf). Acesso em: 12 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Intervenções comuns, icterícia e infecções**. 2 ed. Vol. 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília:

Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_hiv\\_sifilis\\_hepatites.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf).

Acesso em: 11 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI**. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim\\_hiv\\_aids\\_-2022\\_internet\\_31-01-23.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_hiv_aids_-2022_internet_31-01-23.pdf/view). Acesso em: 21 jul. 2023.

LIMA, S. D. S. DE *et al.* HIV na gestação: pré-natal, parto e puerpério. **Ciência & Saúde**, v. 10, n. 1, p. 56, 23 fev. 2017.

MENDES, R. S. *et al.* REALIZAÇÃO DA SOROLOGIA PARA HIV NO PRÉ-NATAL: CONHECIMENTO E PERCEPÇÃO DA GESTANTE. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 4, n. 1, 28 ago. 2015.

MENGISTU, S. T. *et al.* Prevalence and factors associated with pediatric HIV therapy failure in a tertiary hospital in Asmara, Eritrea: A 15-year retrospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 18, n. 3 March, 1 mar. 2023.

NALWANGA, D.; MUSIIME, V. **Children living with HIV: a narrative review of recent advances in pediatric HIV research and their implications for clinical practice**. Therapeutic Advances in Infectious Disease SAGE Publications Ltd, 1 fev. 2022.

PETRAGLIA, Tânia Cristina de Matos Barros; SZTAJNBOK, Denise Cardoso das Neves. **Infectologia: Pediatria**. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). 2. ed., SP: Manole, 2020.

SELPH, S. S. *et al.* Screening for HIV Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA - Journal of the American Medical Association** American Medical Association, 18 jun. 2019.

SILVA, Luciana Rodrigues *et al.* **Tratado de Pediatria**. 5. ed., Barueri, SP: Manole, 2022.

TRINDADE, L. DE N. M. *et al.* HIV infection in pregnant women and its challenges for the prenatal care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 2021.

VASCONCELOS, Marcio Moacyr; LIBERAL, Edson Ferreira. **Infectologia: pediatria**. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

WEDDERBURN, C. J. *et al.* Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Child and Adolescent Health**, v. 6, n. 6, p. 393-408, 1 jun. 2022.



## **INFLUENZA**

**Aliandra Orlandino Azevedo**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3889052999598228>

<https://orcid.org/0009-0004-0404-4227>

**Ada Keren Queiroz Aquino**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8056063816373763>

<https://orcid.org/0000-0002-7478-398>

**Ana Paula Tavares dos Reis**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/4677051497314204>

<https://orcid.org/0009-0000-2552-5346>

**Anna Karolynne Batista Sobral Santos**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8155144772755890>

<https://orcid.org/0000-0003-3003-8993>

**Francisco Maurilio da Silva Carrias**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2950445260456035>

<http://orcid.org/0000-0002-0762-0494>

**Giovanna Lyssa de Melo Rosa**

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/6700712779061490>

<https://orcid.org/0000-0002-8772-0603>

**Marina da Silva Gomes**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/8742853707001673>

<https://orcid.org/0009-0007-5024-9647>

**RESUMO:** A influenza é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus da família Orthomyxoviridae, que afeta as vias respiratórias e causa sintomas como febre, dor muscular, congestão nasal e dor de cabeça. A influenza é um problema de saúde pública significativo, sendo uma doença que se espalha através de partículas de aerossol, de influência sazonal e altamente contagiosa. O estudo se trata de uma revisão bibliográfica do tipo exploratória, que tem como objetivo levantar informações sobre o tema "influenza". Foram categorizados os seguintes tópicos: epidemiologia, características do vírus, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico clínico e laboratorial, diagnóstico diferencial, prevenção, vacinação, tratamento e profilaxia. Pode ser observado que apesar do difícil diagnóstico a influenza pode ser mais bem compreendida a partir de vigilância epidemiológica, testagem laboratorial e para seu enfrentamento a vacinação é essencial.

Palavras- chave: influenza; vacinação; antivirais.

**ABSTRACT:** Influenza is an infectious disease caused by the virus from the Orthomyxoviridae family, which affects the respiratory system and causes symptoms such as fever, muscle pain, nasal congestion, and headache. Influenza is a significant public health problem, being a disease that spreads through aerosol particles, with a seasonal influence and high contagiousity. The study is an exploratory literature review, aiming to gather information about the topic "influenza." The following topics were categorized: epidemiology, virus characteristics, physiopathology, clinical presentation, clinical and laboratory diagnosis, differential diagnosis, prevention, vaccination, treatment, and prophylaxis. It can be observed that despite the challenging diagnosis, influenza can be better understood through epidemiological surveillance, laboratory testing, and vaccination being essential to tackle it.

Keywords: Influenza; vaccination; antiviral agents.

## INTRODUÇÃO

A influenza é uma doença infectocontagiosa caracterizada pelo acometimento das vias respiratórias, com manifestações gripais comuns. A transmissão se dá principalmente através de partículas de aerossol expelidas durante a fala, tosse ou espirro. Apresenta curto período de incubação, o que contribui para maior propagação da doença, de modo

que um indivíduo acometido pode infectar um importante quantitativo de pessoas (OMS, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), até 650.000 pessoas morrem por conta das epidemias sazonais de Influenza. Estima-se que, todo ano, centenas de milhões de pessoas sejam infectadas. Desse modo, o vírus da *Influenza* apresenta importante valor epidemiológico, tendo em vista a imensa variabilidade, capacidade de adaptação e replicação.

É válido ressaltar que a maioria dos processos infecciosos é leve e autolimitado, de maneira que os indivíduos imunodeprimidos, portadores de doenças crônicas e idosos representam o grupo mais suscetível a apresentar um quadro crítico da doença. Além destes, crianças menores de dois anos apresentam taxa de hospitalização importante e semelhante aos idosos (RYU; COWLING, 2021). Em suma, crianças e adolescentes que apresentam condições subjacentes mostram alto risco de complicações.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo pesquisa exploratória que tem como objetivo levantar informações sobre o tema “Influenza”, é um método que permite compreender determinado fenômeno por meio da sumarização de múltiplos estudos científicos incorporando evidências na prática profissional.

Para o levantamento utilizou-se livros de referência na área, artigos científicos resgatados das bases de dados e atualizações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Para a construção desse capítulo foi realizada a análise em todo o seu conteúdo do material coletado e foram excluídos os artigos que fugiam a ideia central do estudo. Além disso, as *Referências* dos artigos selecionados foram analisadas e os artigos considerados relevantes foram incluídos na pesquisa. A partir dessa leitura foram categorizados os seguintes tópicos: epidemiologia, características do vírus, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico clínico e laboratorial, diagnóstico diferencial, prevenção e vacinação e tratamento e profilaxia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A influenza é uma doença que segue um padrão sazonal, sistêmico e de rápida transmissão. Apresenta ocorrência anual, com picos no inverno em áreas de clima temperado e em clima tropical, um padrão menos marcante, com predomínio após mudanças climáticas, como a estação de chuvas. No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste os casos prevalecem de maio a julho — outono e inverno —, enquanto na região Norte acompanha a sazonalidade do Hemisfério Norte (BEREZIN, 2022).

O vírus é altamente contagioso, sendo transmitido por gotículas respiratórias, contato com secreções e aerossóis. A transmissão do vírus por indivíduos infectados ocorre um a dois dias antes do início dos sintomas, sendo a fase mais infectante de 24 a 72 horas do início da doença, declinando até valores não detectáveis por volta do 5º dia após início dos sintomas. O período de incubação é de 1 a 4 dias, com adoecimento de vários contactantes próximos ao mesmo tempo. Crianças transmitem o vírus mais precocemente, quando comparadas aos adultos, com maior carga viral e períodos mais prolongados, estendendo a transmissibilidade para até 7 ou 10 dias. Imunodeprimidos podem excretar vírus por semanas ou meses (RODRIGUES, 2020).

A influenza acomete de forma desproporcional crianças doentes crônicas, seja de causa pulmonar, cardíaca, neurológica ou neuromuscular. Crianças muito pequenas, especialmente as menores de 2 anos de idade, apresentam alta morbidade e taxa de hospitalização, além de serem mais propensas a quadros clínicos graves relacionados a complicações por infecção secundária, insuficiência respiratória e morte. Mesmo assim, muitas crianças híidas são hospitalizadas com influenza e quase metade das mortes ocorre em crianças sem nenhuma outra patologia de base concomitante (HAVERS, 2018).

Os vírus da influenza são grandes vírus de fita simples de RNA, pertencentes à família Orthomyxoviridae, gênero Influenzavirus. São divididos em tipos A, B, C e D. Os subtipos A e B são os agentes causais das epidemias sazonais, enquanto o subtipo C é a causa esporádica de doença, com apresentação clínica leve. O subtipo D foi descoberto recentemente e infecta animais, ainda sem evidências de infecção em humanos (RODRIGUES, 2020). O envelope do vírus é formado por uma

dupla camada lipídica contendo glicoproteínas hemaglutinina (HA), neuraminidase (NA) e proteína M2, que cobrem a proteína M1. As glicoproteínas de superfície HA e NA são os determinantes dos vírus Influenza A e B, sendo grandes responsáveis pela sua virulência (BEREZIN, 2022).

Na influenza A, mutações nos sítios antigênicos da HA provocam o surgimento de novas cepas virais, é a chamada variação antigênica menor, que explica as epidemias sazonais de gripe, já que essa nova cepa se dissemina na população, esquivando-se da imunidade prévia ou vacinal. Já na variação antigênica maior a nova cepa é resultado da introdução de um vírus de outra espécie animal (suíno, equino ou aviário) ou por rearranjo genético entre dois vírus de espécies animais diferentes que infectam uma mesma célula de um hospedeiro intermediário, resultando em vírus com novas HA e/ou NA; esse vírus tem grande potencial pandêmico se adaptado à espécie humana (BEREZIN, 2022).

O quadro clínico da influenza nas crianças pode variar desde uma forma subclínica até uma doença complicada multissistêmica, sendo dependente principalmente da idade do hospedeiro, apresentando-se de forma mais graves em menores de 2 anos devido falta de imunidade e pequeno calibre das vias aéreas (BEREZIN, 2022).

A maioria das crianças menores de cinco anos apresenta febre (temperatura acima de 37,8° C) e sinais de infecção de vias aéreas superiores (IVAS), como laringotraqueíte, podendo progredir para trato respiratório inferior, tais como bronquiolite ou pneumonia. A maioria das hospitalizações ocorrem em crianças menores de seis meses ou doentes crônicos. Crianças maiores e adultos jovens mais frequentemente abrem quadro de início súbito, com predomínio de sintomas sistêmicos como febre alta, calafrios, cefaleia, mialgia, fadiga, anorexia. Coriza, odinofagia, disfonia e tosse seca são sintomas respiratórios comuns, porém menos proeminentes que os sintomas sistêmicos. Podem ocorrer sintomas gastrointestinais como vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia (RODRIGUES, 2020).

A infecção viral por influenza é de difícil diferenciação de outras infecções virais, principalmente em crianças menores e lactentes, que podem apresentar-se altamente febris e com aparência toxemiada, levando a dificuldade no diagnóstico devido quadro clínico inespecífico.

No entanto, é válido lembrar que quando comparada com outros vírus respiratórios, a influenza provoca mais manifestações sistêmicas como temperatura elevada, mialgia, mal-estar e cefaleia (HAVERS, 2018). É crucial para o diagnóstico da influenza na criança a sazonalidade, febre, tosse e rinorreia. A febre dura tipicamente dois a quatro dias, em crianças menores de três anos pode ser mais alta e prolongada (BEREZIN, 2022).

O tripé diagnóstico consiste na circulação do vírus na comunidade, na clínica clássica da afecção e nos testes laboratoriais para confirmação do diagnóstico. A acurácia diagnóstica em adultos em períodos de epidemia varia de 60-70%, sendo ainda menor em crianças, idosos e indivíduos de risco (RODRIGUES, *et al.* 2020).

De acordo com Munoz e Edward (2023), durante a temporada de influenza, deve-se considerar infecção pelo vírus influenza, independentemente do estado de imunização contra influenza ou episódio anterior de infecção por influenza durante a temporada atual.

Deve ser realizada testagem em situações de vigilância epidemiológica e quando o resultado interferir significativamente no tratamento do paciente. Segundo a diretriz de tratamento e prevenção da influenza da SBP de 2020 e o uptodate 2023, durante a circulação do vírus influenza A e B entre as pessoas da região, a gripe deve ser testada em pacientes de alto risco, incluindo pessoas imunocomprometidas e com doenças neurológicas que se apresentam com doenças respiratórias; pacientes que se apresentem com início agudo de sintomas respiratórios com ou sem febre e exacerbação de condições médicas crônicas, se o resultado do teste influenciar o manejo destes pacientes. Assim como, imunocomprometidos e de alto risco, o teste de influenza pode ser considerado na presença de sintomas agudos compatíveis, mesmo em épocas de baixa atividade da doença.

Os testes laboratoriais incluem cultura viral, testes sorológicos, imunofluorescência, testes rápidos antigênicos e técnicas de biologia molecular. As amostras devem ser colhidas até 4 dias após o início dos sintomas, idealmente nas primeiras 72 horas. Em crianças mais velhas e adultos imunocompetentes, há pouco alastramento viral após cinco dias de doença, assim, testes negativos durante esse período não excluem, com segurança, a influenza. Já em lactentes, crianças pequenas e hospedeiros imunocomprometidos, a duração da excreção viral pode

exceder uma semana (RODRIGUES *et al.* 2020; BEREZIN, 2022; MUNOZ e EDWARD, 2023).

As amostras nasofaríngeas, coletadas no trato respiratório superior, são as de escolha, no entanto, também pode ser utilizado swab da garganta e, no caso de pacientes hospitalizados, pode ser usado aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar. Não há recomendação para a coleta e testagem rotineira de amostras, para influenza, de locais não respiratórios, como sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, urina e fezes. Todos os testes disponíveis são capazes de diferenciar entre influenza A e B, mas somente os testes moleculares realizam a distinção de subespécies virais (RODRIGUES *et al.* 2020; BEREZIN, 2022).

A sorologia possui pouca relevância na prática clínica, por se tratar, especialmente, de um diagnóstico retrospectivo, em que são utilizadas duas amostras de sangue com intervalo de 14 dias (RODRIGUES *et al.* 2020). Assim como a cultura, um exame de alto custo, pouca disponibilidade e que apresenta o resultado em 2 a 6 dias (BEREZIN, 2022).

A imunofluorescência e os testes rápidos antigênicos são cada vez mais utilizados devido à sua rapidez e facilidade de acesso. Enquanto o teste rápido leva apenas de 15 a 30 minutos para fornecer um resultado, a imunofluorescência pode levar de 1 a 4 horas. No entanto, é importante ressaltar que a sensibilidade (45% a 90%) e a especificidade (60% a 95%) dos testes rápidos antigênicos variam de acordo com o tipo de teste utilizado e sua capacidade de distinguir entre os subtipos de influenza A e B. Portanto, é possível que um resultado negativo no teste rápido antigênico não descarte completamente a presença da doença, enquanto um resultado positivo deve ser sempre considerado devido à sua alta especificidade (RODRIGUES *et al.* 2020). Em uma meta-análise de 63 estudos avaliando ensaios moleculares rápidos, com resultados disponíveis em menos de 3 horas, para influenza em crianças e adultos, a sensibilidade e a especificidade foram de 91% e 96%, respectivamente, usando RT-PCR como padrão de referência (MUNOZ e EDWARD, 2023).

A sensibilidade destes testes, de maneira geral, é melhor em crianças que em adultos. As técnicas de biologia molecular, incluindo o RT-PCR, apresentam elevada sensibilidade e especificidade, fornecendo ainda

informações sobre as características antigênicas dos subtipos do vírus. Entretanto, também apresentam alto custo, sendo recomendado em pacientes imunocomprometidos hospitalizados, visando um painel de patógenos respiratórios mais abrangente, incluindo o vírus influenza (RODRIGUES *et al.* 2020; MUNOZ e EDWARD, 2023).

É importante levar em consideração que um teste positivo para outro patógeno respiratório não exclui influenza, assim como, um teste positivo de influenza, não descarta a presença de outros patógenos respiratórios concomitantemente. Ademais, a confirmação laboratorial não é necessária antes do início da terapia antiviral ou profilaxia de contato e não deve atrasar o início desta intervenção em indivíduos para os quais é indicada (MUNOZ e EDWARD, 2023).

O diagnóstico diferencial da influenza requer levar em conta uma ampla gama de infecções respiratórias agudas de origem viral. Atenção especial deve ser dada na diferenciação entre resfriado comum — causados por diversos vírus, como adenovírus, coxsackievírus, paramyxovírus, vírus respiratório sincicial, coronavírus — e influenza. O resfriado comum não segue sazonalidade restrita, seu início costuma ser mais lento, com evolução gradual, o que difere do início repentino da influenza. Os sintomas mais comuns do resfriado comum incluem dor de garganta, espirros e coriza (ALMEIDA *et al.*, 2015; BEREZIN, 2022; MUNOZ e EDWARD, 2023).

A vacinação contra influenza é anual, sendo o melhor método para prevenir ou restringir o impacto da gripe. Existem três tipos de vacinas, as inativadas, as de vírus vivo atenuado e as recombinantes. Entretanto, no Brasil, somente as inativadas estão disponíveis. Estas, por sua vez, podem ser trivalentes, contendo duas cepas de influenza A e uma de Influenza B, ou quadrivalentes, com duas cepas de influenza A e duas de influenza B. Sendo esta última disponível somente na rede privada. As cepas incluídas nas vacinas são atualizadas e definidas pela Organização Mundial da Saúde, anualmente, para se correlacionarem com as cepas previstas para circular durante a próxima temporada de influenza (BEREZIN, 2022; MUNOZ e EDWARD, 2023).

Na campanha de vacinação realizada pelo ministério da saúde no Brasil, são vacinadas crianças de 6 meses a menores de 6 anos de idade (5 anos, 11 meses e 29 dias), gestantes, puérperas, povos indígenas,

trabalhadores da saúde, idosos com 60 anos e mais, professores das escolas públicas e privadas, pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, pessoas com deficiência permanente, profissionais das forças de segurança e salvamento e das forças armadas, caminhoneiros, trabalhadores de transporte coletivo rodoviário de passageiros urbano e de longo curso, trabalhadores portuários, funcionários do sistema prisional, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas e população privada de liberdade (BEREZIN, 2022).

Já em relação às precauções, que são condições que podem aumentar o risco de uma reação grave à imunização, causar confusão diagnóstica ou comprometer a capacidade da vacina de produzir imunidade, a vacinação deve ser adiada, e no caso em que o benefício supera o risco, pode-se considerar realizar a imunização mesmo diante de tais condições. As precauções incluem: doença aguda moderada ou grave com ou sem febre e história da síndrome de Guillain-Barré (GBS) dentro de seis semanas após o recebimento da vacina contra influenza (BEREZIN, 2022; MUNOZ e EDWARD, 2023).

É importante ressaltar que a vacinação contra o vírus influenza é recomendada para todas as gestantes ou pacientes no pós-parto durante a temporada de gripe, tendo em vista que a vacinação contra influenza durante a gestação fornece proteção materna e pode minimizar o risco da doença nos recém-nascidos até seis meses de vida. Ademais, para pacientes recebendo altas doses de glicocorticoides por  $\geq 14$  dias, a vacinação pode ser adiada, desde que não diminua a probabilidade de completar a imunização antes do início da temporada de influenza, levando em consideração que altas doses de corticoides por tempo prolongado pode prejudicar a resposta de anticorpos à vacina (MUNOZ e EDWARD, 2023).

Pode-se realizar a terapia sintomática nos pacientes aos quais os sintomas se apresentam como um significativo incômodo. Para os sintomas nasais, sugere-se uma ou mais intervenções de suporte, como sucção nasal, gotas nasais salinas, spray ou irrigação, hidratação adequada e umidificador de névoa fria. Já para a tosse, prioriza-se o uso de hidratação oral e líquidos mornos, em relação aos antitussígenos, anti-histamínicos, expectorantes ou mucolíticos. Vale ressaltar que o uso de

medicamentos deve ser evitado, se os sintomas não forem realmente incômodos ao paciente, pelo risco de overdose em crianças (MUNOZ e EDWARDS, 2023; PAPPAS, 2023).

Em relação ao controle da disseminação da infecção, crianças com influenza devem evitar locais de saúde e contato com indivíduos de alto risco até, no mínimo, sete dias após o início dos sintomas ou 24 horas após a resolução da febre. Lembrando que a eliminação viral, independente do tratamento, pode exceder 10 dias (RODRIGUES *et al.*, 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

Os antivirais com maior disponibilidade, são os da classe dos inibidores de neuraminidase: oseltamivir, zanamivir, peramivir e laninamivir. No Brasil, os antivirais disponíveis e recomendados para o tratamento das infecções pelo vírus influenza são o oseltamivir (via oral) e o zanamivir (inalatório). A neuraminidase tem como principal função libertar os vírus recém-formados da superfície das células infectadas, favorecendo a disseminação do vírus da gripe para o restante do trato respiratório (RODRIGUES *et al.*, 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

Quanto mais precoce for a administração do antiviral a partir do início dos sintomas maior é a sua eficácia, contribuindo para este desfecho o seu início nas primeiras 48 horas de início dos sintomas. Entretanto, alguns estudos sugerem que o oseltamivir pode ser benéfico para pacientes hospitalizados, mesmo se iniciado quatro a cinco dias após o início dos sintomas. É importante destacar que o oseltamivir pode causar algumas reações adversas, sendo as mais comuns náuseas, vômitos e efeitos psiquiátricos. Além disso, também é relatado ocorrências de problemas renais e hepáticos em casos raros (RODRIGUES *et al.*, 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

Outro medicamento utilizado no tratamento da gripe é o zanamivir, que atua de forma semelhante ao oseltamivir. No entanto, o zanamivir apresenta uma baixa biodisponibilidade, o que significa que ele não é tão completamente absorvido pelo organismo quanto o oseltamivir. Isso pode explicar a menor incidência de efeitos colaterais e toxicidade relatadas com o uso do zanamivir em comparação com o oseltamivir (RODRIGUES *et al.*, 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

A indicação de zanamivir somente está autorizada em casos de intolerância gastrointestinal grave, alergia e resistência ao fosfato de

oseltamivir. O zanamivir é contraindicado em menores de cinco anos para tratamento ou para quimioprofilaxia e para todo paciente com doença respiratória crônica pelo risco de broncoespasmo severo. Ademais, ele também não pode ser administrado em paciente em ventilação mecânica, porque essa medicação pode obstruir os circuitos do ventilador (RODRIGUES *et al.* 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

Nos casos em que a administração de antivirais não resulta em melhora dentro de 3 a 5 dias, é recomendado investigar e tratar empiricamente a possível coinfeção bacteriana. Essa abordagem é particularmente importante para pacientes que já foram tratados com antivirais e cujo estado de saúde continua inalterado. No entanto, é importante ressaltar que o uso de corticosteroides não é recomendado para o tratamento de influenza, pneumonia associada, falência respiratória ou SRAG, a menos que haja indicação clara para seu uso por outras razões. É necessário agir com prudência e cautela, levando em consideração o melhor interesse do paciente (RODRIGUES *et al.*, 2020).

O atual protocolo de tratamento de influenza do Ministério da Saúde no Brasil indica o uso do oseltamivir para os casos de síndrome gripal em pacientes sem condições e fatores de risco para complicações com base no julgamento clínico, preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início da doença (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Os médicos podem recomendar o uso de medicamentos antivirais para o tratamento da gripe em adultos e crianças sem alto risco de complicações, incluindo aqueles que tenham um diagnóstico confirmado ou suspeito de influenza, independentemente de terem sido vacinados contra a gripe. Isso é especialmente importante para os profissionais de saúde sintomáticos que cuidam de pacientes em maior risco de complicações da doença, especialmente aqueles com imunidade severamente comprometida. Além disso, para pacientes imunocomprometidos ou que necessitam de hospitalização devido a uma doença respiratória grave pode ser considerado um tratamento antiviral de duração mais longa (BEREZIN, 2022).

Estudos científicos comprovam que o uso preventivo de inibidores de neuraminidase pode reduzir significativamente o risco de contrair influenza, variando de 70% a 90%. No entanto, é importante seguir as diretrizes do Ministério da Saúde, que não recomendam a

quimioprofilaxia indiscriminada devido ao risco de desenvolvimento de resistência viral. Portanto, a utilização de antivirais para prevenção não é recomendada caso a última exposição a alguém infectado pelo vírus seja maior do que 48 horas (RODRIGUES *et al.* 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

De acordo com Rodrigues *et al.* (2020) e Munoz e Edwards (2023), o oseltamivir é recomendado para a profilaxia em pessoas com alto risco de complicações, se não foram vacinadas ou se tomaram a vacina há menos de duas semanas, após exposição a um caso suspeito ou confirmado de influenza, pessoas com graves deficiências imunológicas ou outros fatores que possam interferir na resposta à vacinação contra a influenza, após contato com pessoas infectadas.

Para que a quimioprofilaxia seja realmente eficaz, é essencial que o antiviral seja administrado durante todo o período de potencial exposição à pessoa com influenza e continue por mais sete dias após o último contato confirmado (RODRIGUES *et al.* 2020; MUNOZ e EDWARDS, 2023).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Compreender a infecção causada pelo vírus influenza é de suma importância, visto que representa uma causa importante de morbimortalidade na população, especialmente em lactentes e em portadores de comorbidades, além de ser de distribuição universal e possuir alta taxa de transmissibilidade, destacando-se ainda, seu potencial pandêmico. A maior parte dos casos apresenta evolução favorável, mas deve-se atentar para a necessidade, nos casos indicados, de iniciar de forma precoce o tratamento, já que este reduz o tempo e a intensidade dos sintomas e evita a ocorrência de complicações.

## **REFERÊNCIAS**

ALMEIDA, Flávia J. *et al.* Consenso para o tratamento e profilaxia da influenza (Gripe) no Brasil. **Sociedade brasileira de pediatria.**

Disponível em: < [http://www.sbp.com.br/PDFs/conseso\\_influenza.pdf](http://www.sbp.com.br/PDFs/conseso_influenza.pdf)>. Acesso em: 18 ago. 2023.

BEREZIN, E.N.; MARQUES, H.H.S.; ALMEIDA, F.J. Influenza. *In: Tratado de pediatria* / organização Sociedade Brasileira de Pediatria. 5. Edição. Barueri [SP]: Manole, 2022.

HAVERS, F.P.; CAMPBELL, A.J.P. Vírus Influenza. *In: Kliegman, Robert M. et al. Nelson textbook of pediatrics*, 20th Edition Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2018. 258 p.

MUNOZ, Flor M.; EDWARDS, MSc. Morven S. **Seasonal influenza in children**. UpToDate: 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Acesso em: 05 jul. 2023.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

RODRIGUES, Cristina Oliveira *et al.* Atualização no tratamento e prevenção da infecção pelo vírus influenza-2020. Sociedade Brasileira de Pediatria, v. 1, n. 1, p. 1-27, 2020.

RYU, S.; COWLING, B. J. **Human Influenza Epidemiology**. Perspectives in Medicine. The Cutting Edge book collection are available. 2021 Disponível em: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/11/12/a038356.full.pdf+html>. Acesso em: 29 jul. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Atualização no tratamento e prevenção pelo vírus Influenza. São Paulo, 2020.

World Health Organization. **Vaccines against influenza WHO position paper**. November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-76. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>>. Acesso em: 5 jul. 2023.



## DOENÇA DO VÍRUS DE MARBURG

Alexsandra Rossi

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/4495351552170072>  
<https://orcid.org/0000-0003-1209-5951>

Helierson Gomes

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/6685565388849100>  
<https://orcid.org/0000-0001-5737-6496>

Fabício Arrais de Oliveira

Hospital de doenças tropicais da Universidade federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/1876225956756159>  
<https://orcid.org/0000-0002-9141-9725>

João Victor Campos Silva

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7019587460411814>  
<https://orcid.org/0000-0002-0111-6924>

Vitória Ferreira da Silva

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/6828826953862164>  
<https://orcid.org/0009-0006-6723-3767>

**RESUMO:** O vírus Marburg (MARV) é um vírus de RNA da família filoviridae, pode causar uma doença infecciosa zoonótica geneticamente única que pode levar a quadro de febre hemorrágica grave, sendo o morcego frugívoro africano (*Rousettus aegyptiacus*) o principal hospedeiro reservatório. Pode ser transmitida por um indivíduo ou animal contaminados com o vírus por meio de fluídos corporais. Apresenta alta virulência, patogenicidade e letalidade. Este estudo vem com objetivo de realizar uma busca avançada nas mais relevantes e atuais pesquisas sobre a doença do vírus Marburg. Trata-se de uma revisão integrativa onde diante dos descritores utilizados adotados foram analisadas 96 publicações

e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão utilizado 21 estudos para resposta das perguntas norteadoras. Diante dos achados é possível constatar que o vírus Marburg trata-se de um sério problema de saúde pública internacional, negligenciado, já provocou várias mortes no continente Africano, apresenta poucos estudos sobre o tema, não possuindo tratamento e tampouco vacina específica para combate e profilaxia. Gerando um alerta para toda a sociedade sobre os riscos de novos surtos de um agravo altamente letal prevalente principalmente em regiões de alta vulnerabilidade social.

Palavras-chave: Marburg; Vírus Marburg; Febre Hemorrágica de Marburg

**ABSTRACT:** The Marburg virus (MARV) is an RNA virus of the filoviridae family, it can cause a genetically unique zoonotic infectious disease that can lead to severe hemorrhagic fever, with the African fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*) being the main reservoir host. It can be transmitted by an individual or animal contaminated with the virus through body fluids. It has high virulence, pathogenicity and lethality. This study aims to perform an advanced search in the most relevant and current research on Marburg virus disease. This is an integrative review where, in view of the descriptors adopted, 96 publications were analyzed and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 21 studies were used to answer the guiding questions. In view of the findings, it is possible to verify that the Marburg virus is a serious international public health problem, neglected, has already caused several deaths on the African continent, presents few studies on the subject, having no treatment or specific vaccine to combat and prophylaxis. Generating an alert for the whole of society about the risks of new outbreaks of a highly lethal disease prevalent mainly in regions of high social vulnerability.

Keywords: Marburg; Marburg virus; Marburg Hemorrhagic Fever

## INTRODUÇÃO

O Vírus de Marburg (MARV) é um dos vírus mais devastadores que levam a febre hemorrágica em seres humanos. A doença da febre hemorrágica causada pelo vírus pertencente à família Filoviridae, gênero *Marburgvirus*, espécie *Lake Victoria marburgvirus* tem alta virulência e letalidade. Pertence à mesma família do vírus Ebola, sendo responsável por vários surtos desde sua descoberta e caracterização no ano de 1967 (GEISBERT, *et al.*, 2010; *et al.*, 2019).

O continente africano é o mais incidente para o MARV. O surto mais virulento de febre hemorrágica já registrada ocorreu na Angola entre os anos de 2004 e 2005 e teve o vírus Marburg como agente causador (ALVES, *et al.*, 2010; GROLLA, *et al.*, 2011). Os morcegos frutíferos, da espécie *Rousettus aegyptiacus*, são os reservatórios do vírus na natureza, e podem carregar esse vírus cronicamente, sem adoecerem (ISLAM, 2023; CDC, 2023).

O vírus da febre hemorrágica Marburg pode ser considerado uma arma biológica com potencial de uso por alguns países, como a antiga União Soviética (Rússia) e Estados Unidos, sendo produzida em grande quantidade até 1992. No entanto, o risco de utilização sem antivirais ou vacinas eficazes, impediu seu uso. (ROUGERON *et al.*, 2015).

A exposição do ser humano ao vírus e a desorganização das informações atualmente disponíveis sobre o Marbug serviram como impedimentos para pesquisadores e formuladores de políticas que tentam projetar diretrizes apropriadas para combater essa doença. Embora alguns medicamentos e/ou vacinas estejam sendo utilizados para Marbug, sua malignidade ainda é de grande preocupação (REYNOLDS; MARZI, 2017).

Diante do atual cenário epidemiológico que a doença vem apresentando, sua importância quanto à virulência, patogenicidade e letalidade esta pesquisa vem com o objetivo de realizar uma busca avançada nos mais relevantes e atuais estudos sobre a doença do vírus Marburg.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura nacional e internacional sobre a doença do vírus Marburg. Tal revisão compreende ampla abordagem metodológica quanto a revisões de síntese, pois permite a combinação de dados da literatura teórica e empírica, estudos não experimentais e estudos experimentais (MENDES, 2019).

O estudo de revisão foi elaborado baseando-se nas seis fases de construção de uma revisão integrativa da literatura, proposta por Souza *et al.* (2010) e Mendes *et al.* (2019). Na etapa inicial, foi definida a seguinte questão central que orientou o estudo: 'Qual o conhecimento já descrito

sobre a doença do vírus Marburg (MARV)? Além desta, o estudo foi norteado também pelas questões específicas: ‘Como está caracterizada conceitualmente a doença MARV?’, ‘Quais os mecanismos de ação do MARV?’ e ‘Quais os níveis e impactos da MARV para a sociedade?’.

Para a seleção dos trabalhos, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: trabalhos derivados de pesquisas (teses, artigos originais e revisões de literatura); trabalhos que abordassem sobre o conceito da MARV no Brasil e no mundo; trabalhos cujos objetivos se referiam fisiopatologia e incidência; e trabalhos sobre risco e impacto da doença. O levantamento compreendeu trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2013 a 2023.

Foram excluídos os trabalhos duplicados, portarias, editoriais, artigos de opinião, bem como os documentos e resumos de seminários, congressos, cursos e aqueles não encontrados na íntegra.

A busca na literatura e a seleção das publicações foram realizadas por três pesquisadores de forma independente, entre junho 2023 e julho de 2023. No que se referem às bases, as publicações foram coletadas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que reúne revistas e periódicos científicos, tais como: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia) e BDEF (Base de Dados de Enfermagem). Também foi realizada a busca nas seguintes bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library On-line); banco eletrônico de teses e dissertações da BDTD (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações); Google Acadêmico; e Scopus (SciVerse Scopus).

Os descritores utilizados para busca foram selecionados a partir do vocabulário estruturado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português e inglês ‘Marburg’, ‘Marburg vírus’, ‘doença do vírus Marburg’, ‘MARV’, ‘*Marburg epidemiology*’, ‘*Marburg fisiopatology*’, ‘Marburg treatment’, ‘Marburg genome’, *vírus Marburg and tratamento*, ‘*vírus Marburg and vacina*’. Tais descritores foram utilizados na busca com auxílio dos operadores booleanos (AND e OR).

Após a etapa de levantamento das publicações, realizou-se a leitura do título e do resumo das 96 publicações pelos três revisores, de forma independente, considerando os critérios de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra das publicações, atentando-

se novamente aos critérios de inclusão e exclusão. Essa etapa auxiliou na categorização das informações extraídas das publicações. Foram considerados os critérios de inclusão e exclusão das 89 publicações, até chegar ao número final de 21 publicações selecionadas para a revisão.

## RESULTADOS

Ano	Título da publicação	Periódico/ Fonte	Tipo da publicação	Autor	Base
2023	Epidemiology, pathophysiology, transmission, genomic structure, treatment and future prospects of the new outbreak of Marburg virus	International Journal of Surgery	Artigo	Islam, et al.	Medline
2023	Marburg virus outbreak in Equatorial Guinea	The Lancet Infectious Diseases	Artigo	Samarasekera	Science Direct
2023	Marburg and Ebola Virus Infections Elicit a Complex, Muted Inflammatory State in Bats.	Viruses	Artigo	Jayaprakash et al.	Medline
2023	The SPIN framework to control and prevent the Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea.	Pan Afr Med J	Artigo	Wirsiy et al.	Scopus

2023	Future directions for One Health research: Regional and sectoral gaps.	One Health	Artigo	Touseef et al.	Scopus
2023	Identification of risk areas for arboviruses transmitted by Aedes aegypti in northern Brazil: A One Health analysis,	One Health	Artigo	Gomes et al.	Scopus
2023	febre de Rathish B. Marburg	StatPearls Publishing	Artigo	Hunter	Medline
2022	Structural insight into Marburg virus nucleoprotein-RNA complex formation.	Nature Commun	Artigo	Fujiharu et al.	Medline
2022	Marburg virus outbreak in Ghana: An impending crisis,	Annals of Medicine and Surgery	Artigo	Wellington et al.	Science Direct
2022	Pathogenicity and virulence of Marburg virus.	Virulence	Artigo	Abir et al.	Scopus

2022	Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial.	The Lancet Infectious Diseases	Artigo	Afolabi, M.O. <i>et al.</i>	PubMed
2022	Pharmacokinetics and Safety of the Nucleoside Analog Antiviral Drug Galidesivir Administered to Healthy Adult Subjects.	Clinical Pharmacology in Drug Development	Artigo	Mathis, A. <i>et al.</i>	Medline
2021	Remote-Controlled and Pulse Pressure-Guided Fluid Treatment for Adult Patients with Viral Hemorrhagic Fevers.	The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Artigo	Schultz <i>et al.</i>	Medline
2021	Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease.	Nature Communications	Artigo	Cross, RW <i>et al.</i>	PubMed
2019	A Marburg virus pathogenesis - differences and similarities in human and animal models.	Virology Journal	Artigo	Shifflett	Medline

2019	. T-705 induces lethal mutagenesis in Ebola and Marburg populations in macaques.	Antiviral Research	Artigo	Espy, N. <i>et al</i>	Science Direct
2019	Marburg virus disease outbreak in Kween District Uganda, 2017: Epidemiological and laboratory findings.	PLoS Negl Trop Dis	Artigo	Nyakarahuka <i>et al.</i>	PubMed
2015	Cell and tissue tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses.	The Journal of Pathology	Artigo	Martines <i>et al.</i>	Medline
2015	AVI-7288 for Marburg Virus in Nonhuman Primates and Humans.	New England Journal of Medicine	Artigo	Heald, A. E. <i>et al.</i>	PubMed
2015	Ebola and Marburg haemorrhagic fever	Journal of Clinical Virology	Artigo	Rougeron, V.	Science Direct
2014	Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430.	Nature	Artigo	Warren, TK. <i>et al.</i>	PubMed

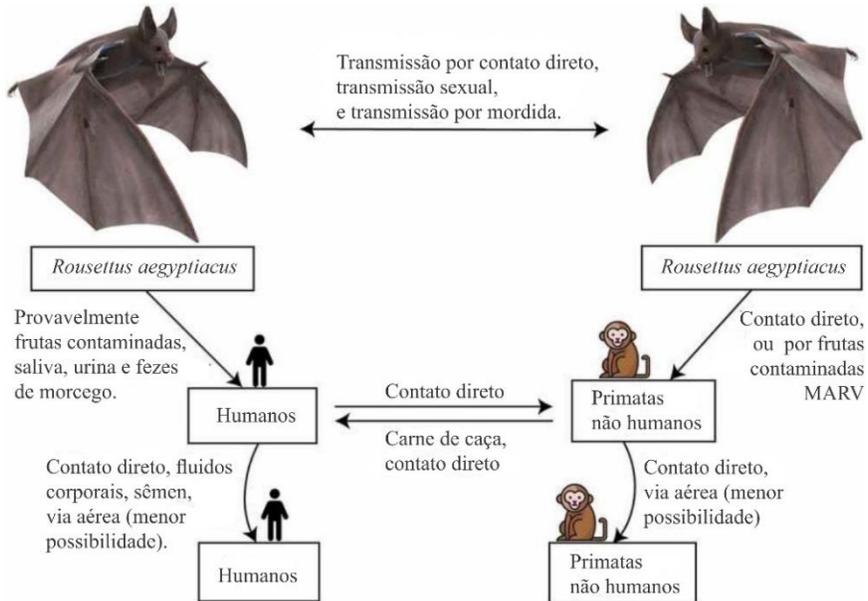
## DISCUSSÃO

O risco eminente de novos surtos, epidemias e pandemias, provocados por agentes virais de origem animal vem gerando alerta em toda a comunidade científica. A maioria das doenças infecciosas emergentes são de origem zoonótica. A necessidade de uma visão mais ampla do conceito de saúde em que enfatize uma abordagem integrada e unificadora que vise equilibrar e otimizar de forma sustentável a saúde de pessoas, animais e ecossistemas torna-se cada vez mais contundente uma vez que novos casos de doenças negligenciadas de origem animal são confirmados (TOUSEEF *et al.*, 2023; GOMES *et al.*, 2023).

O vírus Marburg (MARV) é um vírus de RNA, envelopado, altamente patogênico, da família *filoviridae*. A família *filoviridae* inclui o *Marburgvírus*, *Ebolavírus* (EBOV), *Cuevavírus*, *Thamnovírus* e *Striavírus*. No gênero *marburgvírus* possui uma espécie denominada de *Marburg Marburgvírus*, englobando o vírus marburg e o vírus Ravn (RAVV). (HUNTER *et al.*, 2023; MARZI e FELDMANN, 2023).

A doença do vírus Marburg é uma doença infecciosa zoonótica geneticamente única que pode levar a quadro de febre hemorrágica grave, sendo o morcego frugívoro africano (*Rousettus aegyptiacus*) o principal hospedeiro reservatório (JAYAPRAKASH *et al.*, 2023; WIRSIY *et al.*, 2023). Um indivíduo ou animal contaminado pode transmitir o vírus por meio do sangue, materiais e objetos contaminados, sêmen, fezes, urina, saliva, suor, leite materno entre outros fluídos corporais (COMER *et al.*, 2022; ISLAM *et al.*).

**Figura 1:** Transmissão e disseminação do Marburg vírus. **Fonte:** Adaptado, ABIR et al., 2022.

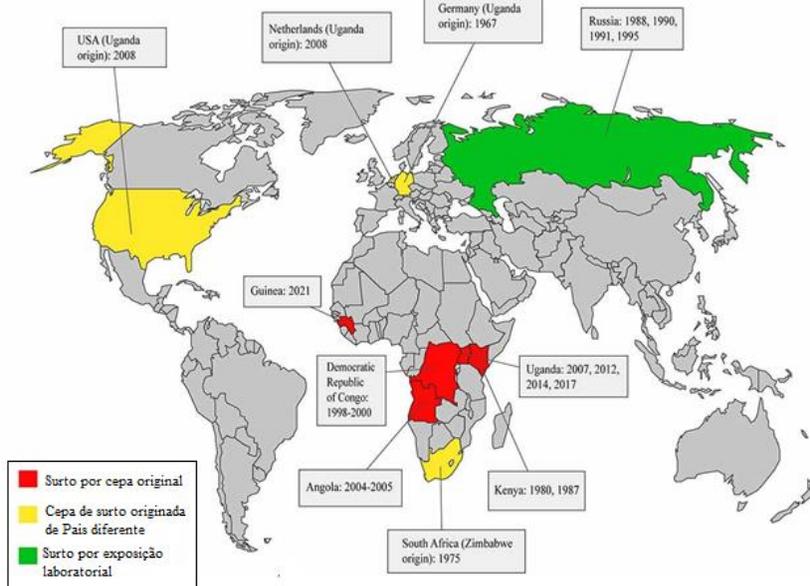


## HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

O primeiro surto relatado de febre hemorrágica por filovírus ocorreu em Marburg na Alemanha no ano de 1967 e na ex-Iugoslávia quando trabalhadores de laboratório desenvolveram febre hemorrágica após manusear tecidos de macacos verdes contaminados importados da Uganda (COMER et al., 2023).

A partir de então o vírus desapareceu ressurgindo novamente no ano de 1975 na África do sul em um homem com histórico recente de viagens ao Zimbábue, o vírus espalhou-se contaminando também seu companheiro de viagem e uma enfermeira, sendo que apenas o viajante veio a óbito, uma vez que a enfermeira e o outro contaminado receberam a tempo tratamento extensivo. Desde então recorrentes surtos veem assolando o continente Africano (COMER et al., 2022; CDC, 2023).

**Figura 2:** História dos surtos do vírus Marburg. Fonte: Adaptado, ABIR *et al.*, 2022.



Os surtos posteriores de MARV encontram-se concentrados no continente Africano, mais precisamente na África Austral, Central e mais recentemente na Ocidental. Desde a década de 90 foram notificados no mundo 436 casos da doença em humanos, destes 369 vieram a óbito (84,6%), destaques para os surtos na República Democrática do Congo (1998 a 2000) 154 casos e 128 óbitos (83%) e Angola (2004 a 2005) 252 casos e 227 óbitos (90%). Os surtos mais recentes foram registrados em Guiné (2021) com 1 caso e 1 óbito e Gana (2022) com 3 casos e 2 óbitos (WELLINGTON *et al.*, 2022; HUNTER e RATHISH, 2023).

Em fevereiro de 2023, o Governo da Guiné Equatorial (GREG) declarou um surto da doença do vírus de Marburg (MVD), o primeiro surto da doença no país. As províncias de Kie-Ntem, Littoral e Centro Sur apresentaram confirmação de casos. A OMS declarou fim do surto em junho de 2023 com 16 casos confirmados e 12 mortes (CDC, 2023, WHO, 2023).

Outro surto também foi relatado na Tanzânia, na região noroeste de Kagera, onde em março de 2023 os funcionários do governo da Tanzânia declararam o primeiro surto da doença no país. O surto foi

declarado encerrado em 31 de maio com um caso provável e 8 confirmados, com 5 mortes (CDC, 2023, WHO, 2023).

Casos fora do continente Africano só foram registrados no ano de 1998, 1990, 1991 e 1995 em acidentes de laboratório na Rússia com dois primeiros casos de infectados indo a óbito e no ano de 2008 nos EUA e Holanda, ambos os casos advindos de pessoas com histórico de viagem recente a Uganda para exploração de cavernas, o caso Holandês veio a óbito (NYAKARAHUKA *et al.*, 2019; WELLINGTON *et al.*, 2022).

## **FISIOPATOLOGIA**

O vírus entra no organismo pela descontinuação da barreira mecânica de pele e mucosas. As células-alvo do MARV são monócitos, macrófagos, células dendríticas, e linfócitos, onde ocorre sua replicação e depois ocorre a migração dessas células por meio do pela via linfática ou hematogênica para órgãos com um grande aporte de monócitos e macrófagos como gânglios linfáticos, baço e fígado. A partir disso ocorre uma resposta inflamatória com uma liberação de citocinas e quimiocinas de forma intensificada, podendo levar a indução de apoptose dos linfócitos (HUNTER e RATHISH, 2023).

A intensa resposta inflamatória provoca alterações na cascata de coagulação promovendo um estado de coagulação intravascular disseminada com efeitos graves no paciente, além de uma linfopenia e trombocitopenia (HUNTER e RATHISH, 2023). Além disso, as células endoteliais também são células-alvo do MARV podendo, mais tardiamente, estar associadas ou não a alterações vasculares em resposta aos efeitos parácrinos das citocinas. Outra alteração que pode acontecer são pontos de necrose no fígado, elevando alanina e aspartato aminotransferase (ALT e AST). (ABIR *et al.*, 2022; SHIFFLETT e MARZI, 2019).

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

O vírus causador da doença Marburg promove uma apresentação clínica inespecífica e depende diretamente de fatores como a virulência da cepa, suscetibilidade do hospedeiro e seguimento clínico. Dessa forma, o paciente pode apresentar sintomas como febre, mialgia, calafrios,

letargia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, tosse, dor de cabeça e hipotensão. Tais manifestações possuem difícil diferenciação entre outras doenças febris como a febre de lassa, ebola, malária e febre tifoide (ABIR, 2022; MARTINES *et al.*, 2023).

A incubação do vírus Marburg possui um período de 2 a 21 dias, incluídas nesse período, há a possibilidade de apresentação clínica se sintomas gerais e inespecíficos e manifestações hemorrágicas que variam em níveis de gravidade. As manifestações hemorrágicas estão presentes em 30 a 50% dos pacientes com a doença de Marburg e incluem desde erupção maculopapular a sangramentos de mucosa, principalmente no trato gastrointestinal e geniturinário (MARTINES *et al.*, 2015).

O curso clínico pode ser dividido em 3 fases: fase de generalização, fase de órgão precoce e fase de órgão tardio ou convalescença. A fase de generalização compreende a fase inicial e possui aproximadamente 5 dias de duração. Os sintomas são inespecíficos, como febre alta (39-40°C), fadiga, perda de apetite, diarreia, fortes dores abdominais, vômito, anorexia, mialgia, cefaleia intensa, calafrios, mal-estar geral. No fim dessa fase, o paciente pode apresentar conjuntivite, disfasia, enantema ou faringite (ABIR *et al.*, 2022).

A fase de órgão precoce é marcada por uma febre alta sustentada acompanhada de conjuntivite, prostração, dispneia, exantema, sintomas neurológicos como confusão mental, encefalite, delirium e agressividade. Possui uma duração de 5 a 13 dias após o início dos sintomas. Cerca de 75% dos pacientes cursam com manifestações hemorrágicas: petéquias, equimoses, sangramento de mucosas, melena, hematêmese, gengivorragia, epistaxe e do trato geniturinário (ABIR *et al.*, 2022).

Já a fase convalescente pode seguir com choque e falência múltipla de órgãos entre 6 a 16 dias após o início dos sintomas, ocorre na presença de alta viremia, aumento de neutrófilos, queda de linfócitos e plaquetas, cursam com choque hipotensivo e falência múltipla de órgãos, sendo fatal. Entretanto, também pode seguir com um prolongamento clínico entre 13 a 21 dias após o início dos sintomas, nesse caso o paciente apresenta distúrbios metabólicos graves, como desnutrição e convulsões. O paciente também pode cursar com exaustão, amnésia, sudorese, descamação nas áreas de erupção cutânea e infecções

secundárias. Além disso, há a persistência de sintomas neurológicos (MARTINES *et al.*, 2015, ABIR *et al.*, 2022).

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico etiológico da doença pelo vírus Marburg é feito através da detecção de RNA viral pela reação em cadeia da polimerase-tanscriptase reversa (RT-PCR) ou de antígenos virais por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) em indivíduos com quadro clínico ou epimiologia compatível (NYAKARAHUKA *et al.*, 2019).

Atualmente, o manejo de pacientes diagnosticados com a doença do vírus Marburg é baseada no controle sintomático e no suporte clínico até que ocorra a depuração viral do organismo e regressão dos sintomas.

O componente principal no tratamento desta condição é a ressuscitação volêmica, com o intuito de evitar que haja evolução para o choque. Não há estudos específicos sobre a fluidoterapia na doença do vírus Marburg, embora alguns sugiram a adaptação dos protocolos usados no manejo da dengue. De forma geral, deve-se optar pelo uso de cristaloides na ressuscitação e manutenção da volemia, e a monitorização dos seguintes parâmetros pode auxiliar a decidir o volume a ser administrado: pressão arterial e pressão de pulso; débito urinário; variações de peso; hematócrito (SCHULTZ *et al.*, 2021). Além disso, deve-se atentar para o desenvolvimento de injúria renal aguda por hipovolemia e de distúrbios hidroeletrólíticos devido a frequência aumentada de diarreia e vômitos.

Por outro lado, não há terapias específicas aprovadas para a doença do vírus Marburg, uma vez que ainda não há estudos que comprovem eficácia clínica em humanos, apesar de algumas moléculas promissoras já terem sido submetidas a ensaios clínicos de fase 1, como o galidesivir (MATHIS *et al.*, 2022). Dentre os agentes com potencial terapêutico contra o MARV destacam-se o anticorpo monoclonal MR186-YTE, remdesivir, favipiravir, galidesivir e o AVI-7288, ambos testados em primatas não humanos que foram inoculados com MARV, encontrando taxas de sobrevivência de 80% ou mais, enquanto que nos grupos controles houve letalidade de 100% (HEALD *et al.*, 2015; CROSS *et al.*, 2021; WARRY *et al.*, 2014; ESPY *et al.*, 2019).

## PREVENÇÃO

A identificação precoce de casos, isolamento rápido e manejo clínico de pacientes com a doença, práticas funerárias seguras e dignas, promoção da saúde, envolvimento da comunidade, apoio às estruturas de saúde e reforço dos sistemas de vigilância em saúde para identificação precoce de casos suspeitos em áreas de risco são algumas medidas imprescindíveis para a prevenção de novos surtos (SHIFFLETT e MARZI, 2019; ABIR *et al.*, 2022).

Os esforços para prevenção de novas epidemias provocadas pelo MARV estão voltados para o desenvolvimento de vacinas. Não há vacinas aprovadas contra o MARV, entretanto a vacina baseada em vetor *vaccinia Ankara* modificada, que codifica glicoproteínas do vírus Ebola, vírus Sudan e vírus Marburg, e a nucleoproteína do vírus Tai Forest (MVA-BN-Filo), foi submetida à um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado de fase 2 na população pediátrica de Serra Leoa (AFOLABI *et al.*, 2022). A amostra do grupo de intervenção foi de 576 indivíduos com idade entre 1 e 17 anos, e não foram encontrados eventos adversos graves relacionados à aplicação da vacina (AFOLABI *et al.*, 2022). No entanto, neste estudo só foi avaliado a imunogenicidade em relação ao vírus Ebola, dessa forma, ainda carecem dados quanto a capacidade imunogênica da MVA-BN-Filo quanto ao MARV na população pediátrica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vírus Marburg foi descoberto em 1967 desde então surtos da doença foram descritos em vários países africanos. Medidas gerais de saúde pública, como vigilância, rastreamento de contatos e gerenciamento de pacientes, ajudam a conter novos casos. As incertezas ecológicas e epidemiológicas ainda precisam ser esclarecidas, incluindo a identidade do reservatório natural do MARV os determinantes e a dinâmica do transbordamento do vírus e subsequente transmissão de humano para humano. Ampliar a compreensão do ciclo animal-humano pode prevenir a introdução e disseminação de novos surtos de MARV na população humana.

O MARV já provocou várias mortes no continente Africano, um esforço contínuo de órgãos internacionais de pesquisa saúde pública,

além do financiamento de ações que busquem ampliar o processo educativo das populações mais vulneráveis sobre risco são imprescindíveis. Para controlar os surtos da doença é essencial interromper a transmissão e interromper a propagação da doença nas populações mais afetadas.

Apesar de um considerável tempo do descobrimento do vírus causador da doença, este ainda permanece negligenciado, com poucos estudos sobre o tema, não possuindo tratamento e tampouco vacina específica para combate e profilaxia. Gerando um alerta para toda a sociedade sobre os riscos de novos surtos de um agravo altamente letal prevalente principalmente em regiões de alta vulnerabilidade social.

## REFERÊNCIAS

ABIR N.H.; RAHMAN T, DAS A, et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. Virulence in **Taylor & Francis**. V 13, n 1. 2022. Doi: 10.1080/21505594.2022.2054760. Acesso em: 06 jul. 2023.

AFOLABI, M.O. et al. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 110–122, jan. 2022. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00128-6. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529962; PMCID: PMC7613317. Acesso em: 27 jun. 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Marburg vírus**. www.cdc.gov. Acesso em: 13 de jul. 2023, disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html>.

COMER, J.E.; BRASEL, T.; MASSEY, S.; BEASLEY, D.W et al. Natural History of Marburg Virus Infection to Support Medical Countermeasure Development. **Viruses**, v.14, n.10: p 2291. 2022. <https://doi.org/10.3390/v14102291>. Acesso em: 29 jun. 2023.

CROSS, R.W et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1891, 25 mar. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22132-0>. Acesso em: 08 jul. 2023.

ESPY, N. *et al.* T-705 induces lethal mutagenesis in Ebola and Marburg populations in macaques. *Antiviral Research*, v. 170, p. 104529, out. 2019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219303109>.

Acesso em: 25 jun. 2023.

FUJIHARU, F.Y.; SUGITA, Y.; TAKAMATSU, Y. *et al.* Structural insight into Marburg virus nucleoprotein-RNA complex formation. **Nature Commun.** V 13, n 1: 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28802-x>. Acesso em: 01 jul. 2023.

GEISBERT, T. *et al.* Vector Choice Determines Immunogenicity and Potency of Genetic Vaccines against Angola Marburg Virus in Nonhuman Primates. **JOURNAL OF VIROLOGY**, V 84, n 19:10386-94. 2010. doi: 10.1128/JVI.00594-10. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660192; PMCID: PMC2937810. Acesso em: 30 jun. 2023.

GOMES H, DE JESUS AG, QUARESMA JAS. Identification of risk areas for arboviruses transmitted by *Aedes aegypti* in northern Brazil: A One Health analysis. **One Health**. v 6, n 16. 2023. DOI: 10.1016/j.onehlt.2023.100499. PMID: 36844974; PMCID: PMC9945760. Acesso em: 03 jul. 2023.

GROLLA, A. *et al.* The Use of a Mobile Laboratory Unit in Support of Patient Management and Epidemiological Surveillance during the 2005 Marburg Outbreak in Angola. **PLoS Negl Trop Dis**. V 5, n 5: 2011. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001183. Epub 2011 May 24. PMID: 21629730; PMCID: PMC3101190. Acesso em: 06 jul. 2023.

HEALD, A. E. *et al.* AVI-7288 for Marburg Virus in Nonhuman Primates and Humans. **New England Journal of Medicine**. v 373, n 4: 339-48. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1410345. PMID: 26200980. Acesso: 08/07/2023.

HUNTER, N. FEBRE DE RATHISH B. MARBURG. [Atualizado em 6 de fevereiro de 2023]. In: **StatPearls**. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578176/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

ISLAM, MD REZAUL M. PHARM; AKASH, SHOPNIL M. *et al.* Epidemiology, pathophysiology, transmission, genomic structure, treatment and future prospects of the new outbreak of Marburg virus. **International Journal of Surgery** v 109, n 1: p 36-38, 2023. DOI: 10.1097/JIS9.000000000000096. Acesso em: 08 jul. 2023.

JAYAPRAKASH, A.D.; RONK, A.J.; PRASAD, A.N.; COVINGTON, M.F.; STEIN, K.R.; SCHWARZ, T.M.; HEKMATY, S.; FENTON, K.A.; GEISBERT,

T.W.; BASLER, C.F.; et al. Marburg and Ebola Virus Infections Elicit a Complex, Muted Inflammatory State in Bats. **Viruses**, v 15, n 2: 350. 2023. <https://doi.org/10.3390/v15020350>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MARTINES, R.B. et al. Cell and tissue tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. **The Journal of Pathology**. v 235, n. 2, p. 153–174. 2015. doi: 10.1002/path.4456. PMID: 25297522. Acesso em: 22 jun. 2023.

MARZI, A E FELDMANN H. Marburg Virus Disease: Global Threat or Isolated Events?. **The Journal of Infectious Diseases**, v 228, n 2, 103–105, 2023. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad161>. Acesso em: 02 jul. 2023.

MATHIS, A. et al. Pharmacokinetics and Safety of the Nucleoside Analog Antiviral Drug Galidesivir Administered to Healthy Adult Subjects. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 11, n. 4, p. 467–474, 2022. doi: 10.1002/cpdd.1037. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182042; PMCID: PMC8976703. Acesso em: 10 jul. 2023.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R,C DE C.P.; GALVÃO CM. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. **Texto contexto - enferm** [Internet]. V 28. 2019: e20170204. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. Acesso em: 25 jul. 2023.

NYAKARAHUKA, L.; SHOEMAKER T.R.; BALINANDI S.; CHEMOS G, KWESIGA B, MULEI S, et al. Marburg virus disease outbreak in Kween District Uganda, 2017: Epidemiological and laboratory findings. **PLoS Negl Trop Dis**. v 13, n 3. 2019. e0007257. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007257>. Acesso em: 07 jul. 2023.

REYNOLDS P, MARZI A. Ebola and Marburg virus vaccines. **Virus Genes**. 2017 v 53, n 4: 501-515. 2017. doi: 10.1007/s11262-017-1455-x. PMID: 28447193; PMCID: PMC7089128. Acesso em: 10 jul 2023.

ROUGERON, V.; FELDMANN, H.; GRARD, et al. Ebola and Marburg haemorrhagic fever, **Journal of Clinical Virology**, v 64, p: 111-119, 2015. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.014. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25660265. Acesso em: 08 jul. 2023.

SAMARASEKERA, U. Marburg virus outbreak in Equatorial Guinea, **The Lancet Infectious Diseases**, v 23, n 5, p 534, 2023. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00221-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00221-9). Acesso em: 30 jul. 2023.

SCHULTZ, M. J. et al. Remote-Controlled and Pulse Pressure–Guided Fluid Treatment for Adult Patients with Viral Hemorrhagic Fevers. **The**

**American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 4, p. 1172–1175. 2021. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1515. PMID: 33591934; PMCID: PMC8045617. Acesso em: 26 jul. 2023.

SHIFFLETT K, MARZI A. Marburg virus pathogenesis - differences and similarities in humans and animal models. **Virol J**; v 16, n 1: 165. 2019. doi: 10.1186/s12985-019-1272-z. PMID: 31888676; PMCID: PMC6937685. Acesso em: 09 jul. 2023.

SOUZA, M.T DE.; SILVA, M.D DA.; CARVALHO, R DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein** (São Paulo) [Internet]. V 8, n 1: p102–6. 2010. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 02 jul. 2023.

TOUSEEF A.; MUHAMMAD F.T.; LISA B.; TIGGA K, Future directions for One Health research: Regional and sectoral gaps, **One Health**, V 17, 2023, 100584, DOI: 10.1016/j.onehlt.2023.100584. Acesso em: 04 jul. 2023.

WARREN, T.K. et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. **Nature**, v. 508, n. 7496, p. 402–405, 2014. doi: 10.1038/nature13027. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24590073; PMCID: PMC7095208. Acesso em: 09 jul.2023.

WELLINGTON, J.; AYÇA NUR.; ADERINTO NICHOLAS.; OLIVIER UWISHEMA, et al. Marburg virus outbreak in Ghana: An impending crisis, **Annals of Medicine and Surgery**, V 81, 2022, 104377, DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104377. PMID: 36051815; PMCID: PMC9424924. Acesso em: 06 jul 2023.

WIRSIY, F.S.; NKFUSAI C.N.; BAIN LE. The SPIN framework to control and prevent the Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea. **Pan Afr Med J**. v 28; 44:110. 2023. doi: 10.11604/pamj.2023.44.110.39368. PMID: 37250680; PMCID: PMC10219832. Acesso em: 28 jun. 2023.

World health organization (WHO). **Geographic distribution of Marburg virus disease outbreaks and bats of Pteropodidae family**. Acesso: 11/08/2023. Disponível em < [https://cdn.who.int/media/images/default-source/health-topics/marburg-virus-disease/ritm00062\\_marberg\\_distribution\\_20230323.png?sfvrsn=368bf506\\_1](https://cdn.who.int/media/images/default-source/health-topics/marburg-virus-disease/ritm00062_marberg_distribution_20230323.png?sfvrsn=368bf506_1).> 2023.



## **MPOX: UMA DOENÇA DE ADULTOS E CRIANÇAS**

**Alexsandra Rossi**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/4495351552170072>  
<https://orcid.org/0000-0003-1209-5951>

**Gilmara Cruz e Silva Lacerda**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/8403507545516137>  
<https://orcid.org/0000-0003-4356-1556>

**Guilherme Alves Fernandes da Cunha**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0523045237687682>  
<https://orcid.org/0000-0002-6324-0592>

**Igor Santos da Silva**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0191264641097527>  
<https://orcid.org/0000-0002-9509-6812>

**Kevin Willys Rodrigues da Silva**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/5174178825672579>  
<https://orcid.org/0009-0007-9321-8197>

**Lilian Cristhian Ferreira dos Santos Rocha**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2219036624598746>  
<https://orcid.org/0009-0007-2833-8336>

**Talys Arruda Jucá da Silva**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/8213095246448219>  
<https://orcid.org/0009-0005-6053-0817>

**RESUMO:** Este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre a doença Mpox, anteriormente conhecida como Monkeypox ou Variola do Macaco, causada pelo vírus ortopox MPXV. São compartilhadas informações relevantes sobre a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento da doença, enfatizando a importância da vigilância epidemiológica e de medidas preventivas para controlar sua propagação. A morfologia do vírus, sua transmissão e o perfil epidemiológico variável do surto são descritos. Vários fatores contribuíram para a reemergência do vírus, incluindo o fim da vacinação contra a variola, mudanças climáticas, desmatamento e recursos insuficientes para vigilância epidemiológica e pesquisa. Dessa forma, ressalta-se a importância de campanhas de conscientização, medidas de saúde pública e apoio para combater a doença. Além disso, o artigo discute o diagnóstico, sintomas e complicações da doença, enfatizando a necessidade de um diagnóstico diferencial devido a semelhanças com outras infecções virais. Quanto ao tratamento do Mpox, são abordados cuidados de suporte, manejo de complicações e terapia antiviral, sendo o Tecovirimat aprovado para uso no Brasil. Quanto à prevenção, a vacinação contra o Mpox está sob consideração pela Organização Mundial da Saúde, e a vacinação pós-exposição pode ser uma opção para indivíduos em alto risco. O artigo destaca, ainda, a necessidade de detecção, isolamento e tratamento rápidos dos casos, bem como medidas para prevenir a transmissão de humano para humano, especialmente durante eventos de superdisseminação. Palavras-chave: Mpox, Monkeypox, epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, tratamento.

**ABSTRACT:** This article provides a literature review on Mpox disease, also known as Monkeypox or Monkeypox Varicella, caused by the MPXV orthopox virus. It shares relevant information on the epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment of the disease, emphasizing the significance of epidemiological surveillance and preventive measures to control its spread. The article describes the virus's morphology, transmission, and the variable epidemiological profile of outbreaks. Several factors contributed to the virus's reemergence, including the cessation of smallpox vaccination, climate change, deforestation, and inadequate resources for epidemiological surveillance and research. Consequently, the importance of awareness campaigns, public health measures, and support in combating the disease is highlighted. Furthermore, the article discusses the diagnosis, symptoms, and complications of the disease, underscoring the need for a differential diagnosis due to similarities with other viral infections. Regarding Mpox treatment, supportive care, management of complications, and antiviral therapy are presented, with Tecovirimat approved for use in Brazil. Concerning prevention, vaccination against Mpox is under

consideration by the World Health Organization, and post-exposure vaccination may be an option for individuals at high risk. The article also emphasizes the need for prompt detection, isolation, and treatment of cases, as well as measures to prevent human-to-human transmission, particularly during super-spreader events.

Keywords: Mpox, Monkeypox, epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, treatment.

## INTRODUÇÃO

A Mpox (ou MPX), doença anteriormente conhecida como *Monkeypox* ou *Variola dos Macacos*, é uma doença causada pelo MPXV, um orthopox vírus e possui apresentação clínica semelhante à varíola, com sintomas febris e exantema cutâneo (DAMASO, 2023). Embora seja considerada uma zoonose, o aumento da transmissão entre humanos tem causado preocupação global. A transmissão é atribuída ao contato direto prolongado com secreções cutâneo-mucosas, aerossóis e outros fluidos orgânicos eliminados por pessoas ou animais infectados, sendo as crianças e pacientes imunocomprometidos os mais relacionados ao desenvolvimento de formas graves da doença.

Ações de vigilância são essenciais para o controle da disseminação do MPXV, incluindo a identificação rápida de casos, isolamento e tratamento, rastreamento de contatos e proteção de profissionais de saúde além das medidas individuais de prevenção que incluem evitar contato com indivíduos ou animais infectados e higienização adequada (BRASIL *et al.*, 2022).

Embora o MPXV tenha sido inicialmente relatado em macacos, em 1959, o vírus possui uma ampla gama de hospedeiros, incluindo insetos, répteis, aves e mamíferos. O ano de 1970 marcou o registro do primeiro caso em humanos com a internação de um lactente de 9 meses em um hospital da República do Congo (ALAKUNLE *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2022).

O MPXV, possui morfologia típica dos vírus da família *poxviridae*, com partículas intracitoplasmáticas em forma de tijolo com corpos laterais e um núcleo central. A estrutura interna dos vírions do MPXV é composta por um núcleo densamente empacotado contendo enzimas,

um genoma de DNA dupla fita e fatores de transcrição, todos protegidos pela membrana externa. Embora o MPXV seja um vírus de DNA, todo o seu ciclo de vida ocorre no citoplasma das células infectadas. Além disso, ele é capaz de se disseminar rapidamente a longas distâncias dentro do hospedeiro infectado se deve à capacidade do vírus de produzir duas formas de vírions infecciosos nas células hospedeiras: IMV (vírus intracelular maduro) e EEV (vírus envelopado extracelular). O IMV é liberado quando a célula infectada sofre lise, o que permite a disseminação do vírus em áreas próximas. Por outro lado, o EEV é liberado da célula infectada através de interações com caudas de actina, o que permite que o vírus se espalhe a longas distâncias dentro do hospedeiro infectado (ALAKUNLE *et al.*, 2020).

O surto de 2017-2018 mostrou uma mudança no perfil epidemiológico, com concentração de casos em áreas urbanas e entre homens jovens, indicando possível transmissão inter-humana. Antes do surto, casos de MPox ocorriam principalmente em crianças e áreas rurais, sugerindo transmissão associada ao contato com animais. Desde maio de 2022, surtos da doença, associados a eventos superdisseminadores, como megaeventos, festivais e raves, foram relatados em várias regiões não endêmicas, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Os casos se espalharam rapidamente e ocorreram principalmente entre homens jovens, com uma proporção significativa de casos relacionados a contato sexual recente com parceiros masculinos. A epidemia "fora da África" pode ter sido iniciada a partir de um indivíduo infectado durante uma viagem a regiões endêmicas, mas a disseminação críptica em humanos ou animais em países não endêmicos também não pode ser descartada.

Muitos fatores estão relacionados ao ressurgimento do MPXV não apenas em países do continente africano, mas também em outros países de florestas tropicais úmidas: o fim da vacinação contra a varíola, que proporcionava proteção cruzada contra a MPox, diminuiu a imunidade coletiva, favorecendo o ressurgimento do vírus; as mudanças climáticas e o desmatamento têm levado ao aumento do contato entre humanos e os reservatórios animais do vírus, o consumo de carne de caça e a falta de recursos e infraestrutura adequados para vigilância epidemiológica e pesquisa sobre o MPXV (ALAKUNLE *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2022).

Tamanha particularidade do MPXV exige medidas de proteção e apoio aos seres humanos e outros animais, como o macaco, devido ao diminuto conhecimento da sociedade sobre a doença, que necessitam de fomento. Faz-se necessária a participação da sociedade civil, médica e científica para implementar medidas e estratégias para minimizar efetivamente a infecção por MPXV, sendo uma questão de saúde pública (BENITO *et al.*, 2022).

Os autores sugerem, ainda, o desenvolvimento de campanhas de conscientização e impacto na sociedade, utilizando ferramentas de comunicação para transmitir e disseminar a informação existente sobre tal problemática, com foco nas formas de prevenção, sinais e sintomas e cuidados às pessoas infectadas.

Além disso, destacam que é importante dar atenção especial às lesões geradas pelo MPX no corpo da pessoa infectada, pois podem permitir o surgimento de fenômenos de preconceito, discriminação, rechaço e até mesmo violência, sendo terminantemente necessária a atuação em conjunto e organizada para evitar tais situações. (BENITO *et al.*, 2022).

Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta sobre o risco de um surto de Monkeypox, considerando o contexto da guerra entre Ucrânia e Rússia, aliado aos desafios enfrentados durante a pandemia de COVID-19. Nessa época, já haviam sido confirmados quase 1500 casos de Monkeypox em todo o mundo e, para controlar a doença, medidas eficazes como vacinação, boas práticas de higiene, auto-isolamento ou quarentena para pacientes infectados e seus contatos foram recomendadas. Além disso, nos países em desenvolvimento, a higiene da tosse e das mãos também são fatores importantes a serem considerados na transmissão da infecção por Monkeypox. É relevante destacar que crianças, idosos e gestantes merecem atenção especial, pois são mais suscetíveis à transmissão da doença (KUMAR *et al.*, 2022).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Muitos surtos que sucederam o primeiro registro do vírus MPXV, em 1958, foram notificados em grande parte do mundo. No Brasil, até a

data de 04 de junho de 2022, não havia registros de casos confirmados (MEDEIROS *et al.*, 2022).

Até o dia primeiro de outubro de 2022 (39<sup>a</sup> semana), o Brasil registrou 33.513 casos notificados de MPox, o que corresponde a um aumento de 7% no número de notificações em relação à semana anterior (38<sup>a</sup> semana, 31.284). Do quantitativo citado, apenas 23,8% (7.992) foram confirmados e 0,5% (175) classificados como prováveis, descartando-se 58,6% (19.649) (PASCOM *et al.*, 2022).

O aumento do número de casos foi observado até a 30<sup>a</sup> semana, quando foram registrados 150 casos confirmados e prováveis por dia. Nas semanas que se seguiram, o número diário de casos notificados mostrou uma estagnação, com cerca de 130 casos por dia, e uma tendência de decréscimo passou a se mostrar entre a 31<sup>a</sup> e 33<sup>a</sup> semanas, até chegar ao número de 39 casos confirmados e prováveis por dia, na 39<sup>a</sup> semana. Apesar da queda no número de casos notificados, exibindo uma desaceleração a partir da 35<sup>a</sup> semana, a MPox continuou a se disseminar pelo país.

Até a semana 28 e na semana 38, a região Sudeste detinha a maioria dos casos confirmados e prováveis, com 85% e 53%, respectivamente. Ao mesmo tempo, a 28<sup>a</sup> semana teve a região Centro-Oeste concentrando o menor percentual do número de casos notificados (7%), e a 38<sup>a</sup> semana teve a região Sul com menor percentual (14%) (PASCOM *et al.*, 2022).

Até a 39<sup>a</sup> semana, o Brasil teve uma taxa de incidência de MPX de 3,8 casos para cada 100 mil habitantes. O sexo masculino mostrou uma incidência 12 vezes maior (7,2/100 mil) quando comparada ao sexo feminino (0,6/100 mil). Nesse mesmo período, a maior concentração total de casos confirmados e prováveis coube às regiões Sudeste (n = 5.607; 68,7%) e Centro-Oeste (n = 998; 12,2%), fazendo com que as maiores taxas de incidência também coubessem a essas regiões, 6,3 e 6,0 casos por 100 mil habitantes, respectivamente.

Da região Sudeste, os estados com maior número de casos notificados e prováveis foram São Paulo (n = 3.846; 47,1%), Rio de Janeiro (n = 1.148; 14,1%), e Minas Gerais (n = 535; 6,6%). Da região Centro-Oeste, o estado de Goiás ganha destaque (n = 515; 6,3%). Juntos, esses estados somam um terço do total de casos no Brasil. As maiores taxas de incidência também couberam a esses estados, sendo 8,8 casos/100 mil

no Distrito Federal, 8,2 casos/100 mil em São Paulo, 7,1 casos/100 mil em Goiás, e 6,6 casos/100 mil no Rio de Janeiro. Quanto à demografia, 91,8% (7.494) dos casos confirmados e prováveis eram do sexo masculino ao nascimento. Dos casos notificados, 70,6% (5.766) dos indivíduos se declararam cisgênero e 19,2% (1.564) não dispunham dessa informação.

Em relação à idade, 40,6% (3.314) dos casos analisados eram indivíduos entre 30 a 39 anos e 34,3% (2.805) da amostra eram indivíduos entre 18 e 29 anos. Além disso, 10 casos correspondiam a crianças menores de 1 ano e 218 casos (2,7%) a crianças entre 1 e 9 anos de idade. Quanto à cor, 43,7% (3.572) dos indivíduos notificados eram autodeclarados brancos, 40,8% (3.332) negros, e 13 se autodeclararam indígenas. No que tange à orientação sexual na amostra do sexo masculino, 34,2% (2.566) eram homossexuais autodeclarados, e 47,8% (3.583) não informaram a orientação sexual. Destes últimos, 3.523 foram notificados em São Paulo. Nos demais estados do país, 64,6% (2.566) autodeclararam-se homossexuais, 9,5% (379) bissexuais, 1,8% (72) pansexuais, e 9,1% (360) reportaram outra orientação sexual (PASCOM *et al.*, 2022).

No ano de 2022, no Brasil, foram identificados 13.915 casos de MPX. Deste universo, 65% (n=9.045) foram casos confirmados e 35% (n=4.870) eram casos suspeitos, ainda em investigação. Ao final do referido ano, a região Sudeste manteve-se como a maior registradora dos casos notificados, somando 54% (n=7.521) das notificações totais, 65,1% (n=5.886) dos casos confirmados e 33,6% (n=1.635) dos casos suspeitos. Nesse mesmo cenário, a região Norte somou o menor número de casos notificados (4,1%), confirmados (3,2%) e suspeitos (5,6%), até outubro do mesmo ano. O estado de São Paulo (SP) permaneceu com o maior número de casos (notificados 37%, confirmados 44,4% e 23,2% suspeitos). Em comparação, o estado do Acre (AC) registrou o menor número de casos, sendo 1 caso confirmado e 1 caso suspeito (BENITO *et al.*, 2023).

Quanto aos óbitos, do total de 08 (oito) casos registrados, 03 (37,5%) ocorreram em Minas Gerais, 03 (37,5%) no Rio de Janeiro e 02 (25%) em São Paulo. Assim, todos os casos de óbito registrados ocorreram na região Sudeste. A mortalidade teve como média e desvio-padrão (2,67±0,58), respectivamente (BENITO *et al.*, 2023).

## DIAGNÓSTICO

Para definir os casos de Mpox, é necessário levar em conta aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Suspeita de Mpox é estabelecida em pacientes com início súbito de febre alta, seguida de erupção vesicular-pústula predominantemente na face, palmas das mãos e solas dos pés, ou com a presença de pelo menos 5 lesões tipo varíola. A confirmação do caso requer a obtenção de dados laboratoriais, utilizando técnicas como Anticorpo IgM Positivo, PCR ou isolamento do vírus (BUNGE *et al.*, 2022).

Observa-se um padrão em que ocorre uma erupção cutânea vesicular, pustulosa ou crostosa, não diagnosticada como varicela pela família ou pelo profissional de saúde, muitas vezes com histórico de febre e exantema vesicular ou com crostas. Nesses indivíduos, é necessário atender a um dos critérios epidemiológicos ou apresentar níveis elevados de IgM específica para ortopoxvírus e ainda ter erupção cutânea e febre inexplicadas, além de  $\geq 2$  outros sinais ou sintomas dos critérios clínicos para fechar o diagnóstico (BUNGE *et al.*, 2022).

No município de Araguaína, o fluxo de atendimento segue algumas regras de acordo com a demanda e enfatiza o Plano de Contingência para Monkeypox elaborado pelo Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins. Quando há um caso suspeito de MPX, deve-se notificar imediatamente o caso à vigilância epidemiológica. Simultaneamente, isola-se imediatamente o paciente durante o atendimento e solicita-se exames laboratoriais para envio ao Laboratório Central de Saúde Pública do Tocantins (LACEN). A confirmação diagnóstica é feita através do Swab (duas amostras ou mais, em sítios distintos), ou Crosta de Lesão com raspado ou fragmento (duas amostras ou mais em sítios vizinhos). Além disso, é importante identificar vínculos epidemiológicos durante a anamnese. O diagnóstico diferencial é realizado através do sangue total em 10 ml (vide fluxo laboratorial para solicitação) (EBSERH, 2022).

Conforme relatado, a confirmação diagnóstica é realizada por testes moleculares (RT-PCR) que detectam sequências específicas do vírus em amostras do paciente. De acordo com as orientações da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (2022), swabs de feridas abertas

ou vesículas são colocados em um frasco de meio de cultura viral ou meio de transporte viral para envio a um laboratório de virologia. Se todas as lesões estiverem com crostas, deve-se raspar as zaragatoas em um recipiente seco, básico e universal. Deve-se também coletar uma amostra de sangue com ácido etilenodiamino tetra-acético, junto com um esfregaço da garganta, se o paciente apresentar sintomas sistêmicos, incluindo febre, erupção cutânea ou dor de garganta (MARU *et al.*, 2023). As amostras a serem coletadas são: secreção da vesícula ou das lesões, crostas das lesões e soro. Ao coletar fragmentos de crostas, opte por aquelas que estejam menos secas. No caso de realização de swab das lesões, insira os dois swabs no mesmo tubo.

Contatos de alto risco de casos confirmados devem apresentar sintomas sistêmicos, mas sem erupções cutâneas ou lesões para fornecer amostras. Devido ao curto período de viremia, zaragatoas e amostras de fluido de lesão aspirado devem ser priorizadas em vez de amostras de sangue, se houver lesões (MARU *et al.*, 2023). O Plano de Contingência Nacional (2022) lembra que há risco de contaminação do colhedor, por isso deve haver cuidado ao obter essas amostras, e as mesmas devem ser transportadas em recipiente lacrado e desinfetado na parte externa. Os profissionais responsáveis pela coleta devem utilizar equipamentos de proteção individual.

O diagnóstico complementar deve ser realizado considerando as seguintes doenças: varicela-zóster, herpes-zóster, herpes simples, infecções bacterianas da pele, infecção gonocócica disseminada, sífilis primária ou secundária, cancroide, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, molusco contagioso, reação alérgica e quaisquer outras causas de erupção cutânea papular ou vesicular. Há relatos esporádicos de pacientes coinfectados com o MPXV e outros agentes infecciosos; portanto, pacientes com erupção cutânea característica devem ser investigados mesmo quando outros testes forem positivos (BRASIL *et al.*, 2022).

## **SINAIS E SINTOMAS**

A Mpox geralmente é uma doença autolimitada; os sintomas duram de 2 a 4 semanas. As crianças são mais severamente afetadas. A

gravidade da doença depende da extensão da exposição ao vírus, do estado de saúde do paciente e das complicações. O período de incubação do vírus varia de 5 a 21 dias. O período de invasão (0-5 dias) é caracterizado pelos sintomas de febre, linfadenopatia (gânglios linfáticos inchados), mialgia (dor muscular), astenia (fraqueza física) e dor de cabeça intensa. A erupção cutânea começa dentro de 1 a 3 dias após o início da febre e geralmente é observada no rosto, palmas das mãos e solas dos pés. No entanto, também pode ser encontrada na boca, olhos e órgãos genitais. Na fase de erupção cutânea (2-4 semanas), as lesões seguem a progressão de quatro estágios: máculas (lesões com base plana) a pápulas (lesões dolorosas firmes elevadas) a vesículas (preenchidas com líquido claro) a pústulas (preenchidas com pus) seguidas de incrustações (ALI *et al.*, 2022).

A Mpox deve ser diferenciada de outras infecções virais que também podem causar vesículas e pústulas, como varicela, herpes-zóster e infecção pelo vírus do herpes simples. Outras infecções por poxvírus, como molusco contagioso e estomatite bovina, também podem causar lesões cutâneas semelhantes à Mpox, bem como algumas infecções bacterianas e virais de pele, como impetigo, antraz cutâneo, sarampo, doença mão-pé-boca e outras (DOGRA *et al.*, 2023).

**Figura 1:** A lesão de Monkeypox em seus vários estágios: (a) vesícula precoce, (b) pequena pústula (2mm), (c) pústula umbilicada (3-4mm), (d) lesão ulcerada (5mm), (e) crosta de uma lesão madura, (f) crosta parcialmente removida. Fonte: ALI *et al.*, 2022.

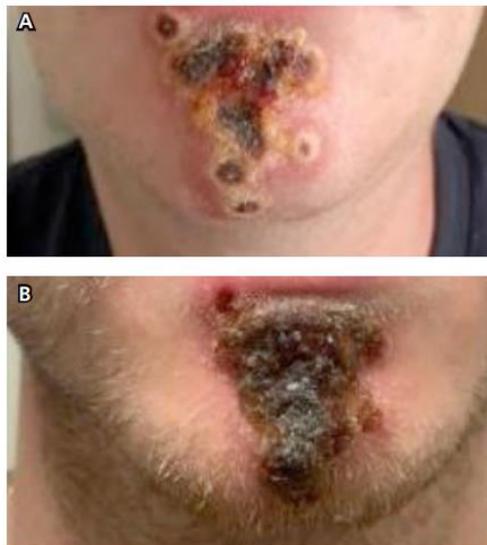


As complicações são decorrentes de infecção bacteriana secundária e da localização das lesões. A infecção bacteriana secundária da pele é bastante comum, observada em até um quinto dos pacientes, podendo evoluir para quadros mais graves, como pneumonia e sepse, se não for identificada e tratada adequadamente (TORRES *et al.*, 2022). Complicações decorrentes da localização das lesões incluem, por exemplo, o envolvimento ocular causando conjuntivite e ceratite, que podem evoluir para úlceras de córnea e sinéquias oculares entre a íris e a cápsula anterior do cristalino. O envolvimento de áreas anatômicas que possa resultar em sequelas graves de cicatrizes ou estenoses no sítio afetado, como esôfago e uretra, requer acompanhamento médico mais prolongado (SILVA *et al.*, 2022).

No Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), entre 12 de junho e 19 de agosto de 2022, 208 pacientes com Mpox foram atendidos, dos quais 200 eram do sexo masculino (96,2%). Desse total de 200 homens, 89,7% declararam que faziam sexo com homens. A mediana de idade dos 208 pacientes era de 33 anos. Com relação às lesões da Mpox nos 208 pacientes atendidos, 76,1% tinham lesões

disseminadas e 23,9% localizadas, 77,3% tinham lesões genitais, 33,1% anais e 4,8% apresentavam superinfecção bacteriana. Os sinais e sintomas sistêmicos mais relatados foram febre (63%), adenomegalia (47,4%), cefaleia (31,7%), astenia (26,1%), dor de garganta (25,4%), mialgia (21,4%) e diarreia (10,8%). A avaliação de ISTs concomitantes mostrou que 53,2% eram portadores de HIV, 21,2% tiveram diagnóstico de sífilis, 10,6% de clamídia e 9,9% de gonorreia. Um total de 33% tinha alguma IST ativa no momento do diagnóstico de Mpox (SILVA *et al.*, 2022).

**Figura 2:** Complicações do Monkeypox. A: Infecção secundária das lesões no queixo. B: Aparecimento da infecção mostrada no painel A 5 dias depois. Fonte: TORRES *et al.*, 2022.



## TRATAMENTO

O documento "Expanded Access IND Protocol: Use of Tecovirimat (TPOXX®) for Treatment of Human Non-Variola Orthopoxvirus Infections in Adults and Children", patrocinado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), preconiza que assim como ocorre com os adultos, é fundamental realizar um acompanhamento próximo das crianças e adolescentes com Mpox durante todo o período da doença.

Além disso, é provável que eles se beneficiem de cuidados de suporte e controle da dor.

No caso da população pediátrica, é crucial dedicar uma atenção especial para manter as lesões de pele cobertas, evitando que as crianças toquem ou toquem os olhos após entrar em contato com essas lesões, pois isso pode levar à autoinoculação e agravar a doença. Ademais, é importante incentivar a ingestão adequada de líquidos, principalmente para as pessoas com extenso envolvimento da pele, que podem estar sujeitas a perdas adicionais de líquidos.

Nos casos mais graves, nos quais há comprometimento pulmonar, pode ser necessário o uso de oxigênio suplementar para auxiliar na respiração. Quando há a presença de infecções bacterianas secundárias às lesões de pele, é prudente considerar o tratamento com antibioticoterapia. É válido destacar que manifestações incomuns, como lesão ocular, proctite e uretrite, podem surgir, exigindo uma avaliação específica nesses cenários para garantir o diagnóstico correto e o tratamento adequado. O cuidado integral em casos pediátricos de Mpox é essencial para o bem-estar dos pacientes (BRASIL, Ministério da Saúde; 2022).

O uso de Tecovirimat como tratamento para crianças com Mpox é justificado em determinados cenários. Ele é recomendado para casos de doença grave, como obstrução das vias aéreas, lesões confluentes e encefalite, bem como para aqueles com complicações adicionais, como celulite/abscesso, lesões oculares, pneumonia ou sepse. Além disso, crianças com lesões que afetam áreas anatômicas com potencial para sequelas graves, como cicatrizes ou estenoses (por exemplo, infecções nos olhos, face ou genitais), também podem se beneficiar desse tratamento (CDC, 2022).

É importante considerar a terapia antiviral para aqueles que se percebem em risco elevado de desenvolver doença grave. Isso inclui crianças menores de 8 anos de idade, crianças com eczema e outras doenças de pele, bem como crianças com sistema imunológico comprometido. A utilização adequada dessas abordagens terapêuticas pode desempenhar um papel crucial na melhoria do quadro clínico e na prevenção de complicações em casos pediátricos de Mpox (CDC, 2022).

No cenário brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu a aprovação para a dispensa de registro, permitindo

que o Ministério da Saúde importe e utilize o medicamento Tecovirimat para tratar a doença Mpox (BRASIL, 2022).

Essa autorização refere-se especificamente ao medicamento Tecovirimat em sua apresentação de concentração de 200 mg, na forma farmacêutica de cápsula dura para uso oral. Ele é indicado para o tratamento de doenças causadas pelo MPXV em adultos, adolescentes e crianças com peso mínimo de 13 kg. Essa medida visa viabilizar o tratamento eficaz da doença em pacientes com MPX no país (BRASIL, 2022).

**Tabela 1:** Recomendação de dosagem oral para 14 dias.

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Dose recomendada (mg)</b>
13 a < 25 kg	200 mg a cada 12 horas
25 a < 40 kg	400 mg a cada 12 horas
40 a < 120 kg	600 mg a cada 12 horas
≥ 120 kg	600 mg a cada 8 horas

Fonte: (CDC, 2022).

Para crianças e adolescentes, é recomendado administrar a dose do medicamento dentro de 30 minutos após uma refeição completa com teor moderado a alto de gordura, equivalente a aproximadamente 25 gramas ou cerca de 600 calorias no total. No caso de lactentes, a dose deve ser administrada imediatamente antes de uma alimentação (CDC, 2022).

Para pacientes que necessitam de doses inferiores a 200 mg ou que enfrentam dificuldades em engolir cápsulas, é possível abrir as cápsulas e misturar o conteúdo com alimentos líquidos ou moles. Essa mistura deve ser administrada dentro de 30 minutos após o preparo, e qualquer porção não utilizada deve ser descartada; é importante preparar uma nova mistura para cada dose. Essas orientações garantem uma administração adequada do medicamento para garantir sua eficácia e segurança em pacientes pediátricos (CDC, 2022).

Atualmente, existem pelo menos duas vacinas de varíola em uso globalmente. No entanto, apenas uma delas, a vacina MVA-BN, foi aprovada especificamente para a prevenção da Mpox. A Organização Mundial da Saúde (OMS) ainda não emitiu recomendações exclusivas sobre a vacinação contra o MPXV. Contudo, considera a possibilidade de vacinação pós-exposição para pessoas que estiveram em contato próximo com casos suspeitos, preferencialmente dentro dos primeiros quatro dias após o contato (BRASIL, Ministério da Saúde; 2022).

Com base na avaliação atual dos riscos e benefícios, independentemente do fornecimento da vacina, a OMS não recomenda a vacinação em massa contra a Mpox neste momento. Em vez disso, a OMS aconselha a implementação de estratégias de vigilância robustas e monitoramento de casos, bem como a investigação e o rastreamento de contatos para a doença. Dessa forma, será possível identificar o grupo de maior risco de infecção e, caso seja necessário, priorizar a vacinação para essa população específica. A abordagem centrada na vigilância e na identificação de grupos de risco é fundamental para o controle efetivo da disseminação da doença (BRASIL, 2022).

De acordo com a Sociedade de Pediatria de São Paulo (2022), a vacinação contra a varíola humana é provavelmente capaz de oferecer algum nível de proteção cruzada na prevenção da Mpox. De acordo com dados anteriores provenientes da África, sugere-se que as vacinas contra a varíola humana podem alcançar uma eficácia de até 85% na prevenção da infecção por MPXV. Essas informações ressaltam a importância da vacinação contra a varíola humana como uma medida preventiva significativa para ajudar a reduzir o risco de contrair a Mpox.

## **PROGNÓSTICO**

Para a maioria dos indivíduos, a Mpox é uma doença autolimitada, caracterizada por sintomas que geralmente duram de duas a quatro semanas. No entanto, é importante ressaltar que alguns pacientes podem apresentar complicações ou desenvolver a forma grave da doença, como as crianças (SPSP, 2022).

O prognóstico da doença depende de diversos fatores, como histórico de vacinação anterior, condição de saúde inicial, presença de

doenças concomitantes e comorbidades, entre outros. Durante o surto atual, as internações hospitalares têm sido necessárias principalmente para facilitar o isolamento, controlar a dor, especialmente quando afeta áreas como o ânus ou a garganta, tratar infecções secundárias na pele e tecidos moles, ou ainda para administrar terapias específicas para a doença. Considerando esses aspectos, a gravidade e a evolução da Mpox podem variar significativamente entre os pacientes (BRASIL, Ministério da Saúde; SPSP, 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo evidenciou que a população mais acometida pelo Mpox no Brasil foi da região Sudeste do país (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais), com cerca de 85% dos casos suspeitos ou confirmados, seguidos pela região Centro-Oeste (Goiás). Houve predominância no sexo masculino e na faixa etária adulta (entre 18 e 39 anos), enquanto na infância, a doença afetou principalmente crianças menores de 1 a 9 anos.

Quando se trata de crianças, é importante enfatizar a necessidade da utilização adequada das abordagens terapêuticas para prevenir complicações, uma vez que a população pediátrica e pacientes imunocomprometidos apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de formas graves da doença.

Diante disso, torna-se imprescindível a implementação de estratégias de vigilância robustas e o monitoramento de casos, bem como a investigação e rastreamento de contatos relacionados à doença. Além disso, é essencial o desenvolvimento de campanhas de conscientização e impacto na sociedade, por meio das ferramentas de comunicação, a fim de transmitir e disseminar informações relevantes sobre essa doença. Essas campanhas devem focar nas formas de prevenção, sinais, sintomas e cuidados para as pessoas infectadas.

## REFERÊNCIAS

ALAKUNLE, E.; MOENS, U.; NCHINDA, G.; OKEKE, M. I. **Monkeypox Virus in Nigeria**: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution.

Viruses, v. 12, n. 11, p. 1257, 5 nov. 2020. DOI: 10.3390/v12111257. PMID: 33167496; PMCID: PMC7694534. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2078-1547/14/2/22#:~:text=Fresh%20cases%20of%20human%20Monkeypox,%5D%2C%20across%20various%20age%20groups>.

Acesso em: 22 jul. 2023.

ALI, S. N. *et al.* **Monkeypox Skin Lesion Detection Using Deep Learning Models: A Feasibility Study.** arXiv, 2207.03342v1, 6 jul. 2022.

Disponível em: <https://arxiv.org/pdf/2207.03342.pdf>. Acesso em: 30 dez. 2022.

BENITO, L. A. O. *et al.* **Situação epidemiológica do Monkeypox (MPX) no Brasil, até outubro de 2022: Casos notificados, confirmados, suspeitos e mortalidade.** 2023; 12(1): 142-57. DOI 10.36239

Disponível em: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n1.p142a157>. Acesso em: 15 jul. 2023.

BRASIL, P. *et al.* (2022). O que precisamos saber sobre a infecção humana pelo vírus monkeypox? **Cadernos de Saúde Pública**, Cad. Saúde Pública 38(9):e00129222. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311xpt129222>. Acesso em: 30 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. Resolução nº 747, de 19 de agosto de 2022. **Diário Oficial da União**. Edição: 158-B. Seção: 1 - Extra B. p. 1, 19 ago. 2022. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=435539>. Acesso em: 31 jul. 2023.

BUNGE E. M. *et al.* The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**. Local, 2022, Feb 11;16(2):e0010141. DOI 10.1371/journal.pntd.0010141. PMID: 35148313; PMCID: PMC8870502. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010141>.

Acesso em: 24 jul. 2023.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2022). **Expanded access IND protocol: use of tecovirimat (TPOXX) for treatment of human non-variola orthopoxvirus infections in adults and children.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/pdf/tecovirimat-ind-protocol-cdc-irb.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2023.

DAMASO, Clarissa R. Phasing out monkeypox: mpox is the new name for an old disease. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 17, 2023,

**Article** 100424. ISSN 2667-193X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100424>. Acesso em: 24 jul. 2023.

DOGRA, S.; MEHTA, H.; GUPTA, S.; SURI, V. Monkeypox: a new global health emergency with predominant dermatological manifestations. **International Journal of Dermatology**, v. 62, n. 1, p. 3-11, jan. 2023.

DOI: 10.1111/ijd.16504. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.16504>. PMID: 36411717. Acesso em: 15 jul. 2023.

EBSERH, EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Plano de Contingência para Monkeypox. Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins. Versão 1.0. Araguaína-TO, ago/2022. FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS. Diretoria Assistencial. Gerência de Diretrizes Assistenciais. Monkeypox: orientações gerais, prevenção e controle. 2ª Edição - 2022.

KUMAR N., ACHARYA A., GENDELMAN HE., BYRAREDDY SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun.* 2022 Jul;131:102855. DOI 10.1016/j.jaut.2022.102855. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35760647; PMCID: PMC9534147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760647/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

MARU, V.; GHAFAR, U. B.; RAWAT, A.; YUNUS, M.; LANGALIYA, A. K.; VYAS, S.; MEHTA, D.; OJHA, A. Clinical and Epidemiological Interventions for Monkeypox Management in Children: A Systematic Review. *Cureus*, v. 15, n. 5, e38521, May 4, 2023. DOI 10.7759/cureus.38521. PMID: 37288174; PMCID: PMC10241661. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37288174/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

BRASIL, Ministério da saúde. Plano de Contingência Nacional para Monkeypox. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública: COE Monkeypox. Brasília, DF, 2022.

NETO, Cristovam S. *et al.* Teste de antígeno para COVID-19 é rápido e eficiente no diagnóstico de coronavírus. *DASA*, 04 dez. 2020. Disponível em: <https://dasa.com.br/blog/coronavirus/teste-de-antigeno-covid-19/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

PASCOM, A. R. P. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of monkeypox cases in Brazil in 2022: a cross-sectional study. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 31(3), p.1-15. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S2237-96222022000300036>. Acesso em: 05 jun. 2023.

SILVA, M. S. T. *et al.* Ambulatory and hospitalized patients with suspected and confirmed monkeypox: An observational cohort study from Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022; 100406. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100406>. Acesso em: 6 jul. 2023.

SPSP, SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO. Monkeypox - Entenda a doença e a situação epidemiológica. São Paulo, 2022. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/[https://www.spsp.org.br/PDF/TXT\\_Infectologia\\_MONKEYPOX\\_06Set2022.pdf](https://www.spsp.org.br/PDF/TXT_Infectologia_MONKEYPOX_06Set2022.pdf)>. Acesso em: 06 jul. 2022.

TORRES, H. M.; ELLSWORTH, G.; ZUCKER, J.; GLESBY, M. J. Approaching monkeypox: a guide for clinicians. **Top Antivir Med**, v. 30, n. 4, p. 575-581, Oct. 2022. PMID: 36375131; PMCID: PMC9681140. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9681140/>. Acesso em: 8 jun. 2023.



## PARAMYXOVIRUS (CAXUMBA)

Loyane Cristine Canedo Araújo Mendonça de Moraes  
Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3935892666602562>  
<https://orcid.org/0009-0000-5015-0822>

Amanda Brandão de Sousa  
Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7790086333197063>  
<https://orcid.org/0009-0009-0923-6566>

Ana Beatriz Pereira de Souza  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/5069336279206606>  
<https://orcid.org/0009-0001-4693-7419>

João Gabriel Chaves Bequimam  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2572464942179587>  
<https://orcid.org/0000-0002-8755-8212>

João Pedro Pinheiro de Matos  
Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/1367858338318460>  
<https://orcid.org/0000-0002-3765-8143>

Meire Rose Meneghetti de Souza Santos  
Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/6037708979885425>  
<https://orcid.org/0009-0003-8813-4790>

**RESUMO:** A caxumba é uma doença viral aguda que afeta principalmente crianças e é conhecida como uma parotidite infecciosa. Ela é contagiosa, autolimitada e benigna, causada pelo vírus da família Paramyxoviridae, gênero Paramyxovirus. Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, exploratória e descritiva de abordagem qualitativa, que examina a relação entre

a vacinação preventiva, a internação e a mortalidade em pacientes pediátricos diagnosticados com caxumba. A busca por artigos foi realizada utilizando a estratégia PICO em vários bancos de dados e fontes confiáveis, incluindo CDC, OMS, Ministério da Saúde e Guia de Vigilância em Saúde. Os principais objetivos foram revisar os aspectos gerais, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico da caxumba e tratamento, além de traçar uma relação entre a prevenção através da vacinação. As pesquisas realizadas sugerem que a vacinação teve um impacto significativo na redução da ocorrência de caxumba e suas complicações graves.

Palavras-chave: Crianças; infecciosa; orquite; paratodite; vírus.

**ABSTRACT:** Mumps is an acute viral disease that mainly affects children and is known as an infectious parotitis. It is contagious, self-limiting and benign, caused by a virus of the Paramyxoviridae family, genus Paramyxovirus. This study is an integrative literature review, exploratory and descriptive with a qualitative approach, which explores the relationship between preventive vaccination and hospitalization and mortality in pediatric patients diagnosed with mumps. The search for articles was performed using the PICO strategy in several databases and reliable sources, including CDC, WHO, Ministry of Health and Health Surveillance Guide. The main objectives were to review general aspects, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, mumps diagnosis and treatment, in addition to tracing a relationship between prevention through vaccination. Research conducted suggests that vaccination has had a significant impact on reducing the occurrence of mumps and its serious complications.

Keywords: Children; infectious; mumps; orchitis; vírus

## INTRODUÇÃO

A parotidite infecciosa, ou caxumba, é uma enfermidade contagiosa aguda, autolimitada e benigna, que pode evoluir para quadros graves (BRASIL, 2019). O agente etiológico da caxumba pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero *Paramyxovirus*, sendo disseminada por via aérea (SU; CHANG; CHEN, 2020).

A infecção é caracterizada pelo aumento de tamanho assimétrico ou simétrico das glândulas parótidas, podendo afetar também as glândulas sublinguais ou submandibulares. Além disso, possui como principais sintomas febre, dores musculares e articulares (BRASIL, 2019). No

entanto, é possível que a infecção evolua com complicações, tais como a orquite e a ooforite. Outras manifestações menos frequentes são a perda neurossensorial da audição, miocardite, pancreatite e encefalite e a meningite asséptica (DAVISON; MORRIS, 2021).

Ademais, a caxumba é uma enfermidade com distribuição global, caracterizada por uma elevada incidência de casos e uma baixa taxa de mortalidade, manifestando-se tanto de forma endêmica quanto em surtos, com a maioria dos casos ocorrendo no final do inverno e início da primavera. O diagnóstico é essencialmente clínico-epidemiológico, sendo o tratamento baseado na paliação dos sintomas adjuvantes, uma vez que não existe tratamento medicamentoso para a doença (DAVISON; MORRIS, 2021).

A prevenção envolve, principalmente, a imunização através da vacinação, sendo importante manter o esquema vacinal completo durante a vida adulta (BRASIL, 2019). Apesar disso, nos últimos anos, nota-se uma relevante queda no número de crianças imunizadas com a tríplice viral, o que demonstra a suscetibilidade da sociedade perante essa doença.

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa a respeito dos aspectos gerais, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e traçar uma relação entre a prevenção e a vacinação.

## **METODOLOGIA**

Este estudo apresenta uma revisão integrativa da literatura, exploratória e descritiva de abordagem qualitativa e quantitativa. Para a análise das informações, utilizou-se a estratégia PICO a fim de nortear a pergunta de pesquisa: “Em pacientes pediátricos com caxumba, a vacinação impede internação e a não vacinação leva a maior mortalidade?”. O acrônimo PICO corresponde a P: população, I: intervenção, C: controle e O: desfecho/outcome. Respectivamente, temos P: pacientes pediátricos com caxumba, I: vacinação/internação, C: não vacinação e O: maior mortalidade ou não, referências obtidas a partir dos descritores controlados e não controlados combinados com o descritor booleano, a saber: (Mumps OR Caxumba) AND (Child OR

“Pacientes pediátricos”) AND (“Mumps Vaccine” OR Vacinação OR Hospitalization OR Internação) AND (Mortality OR Mortalidade). Para esta pesquisa, foram realizadas buscas em vários bancos de dados, incluindo Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed Central (PMC), MEDLINE, LILACS e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Além disso, foram consultadas fontes de informações confiáveis nos sites das seguintes entidades: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde e o Guia de Vigilância em Saúde em um intervalo temporal de 6 anos, de 2017 a 2023.

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÕES**

A caxumba é uma importante doença viral aguda, benigna, autolimitada que acomete, principalmente, a população pediátrica. O agente etiológico responsável pela infecção pertence à família dos Paramyxovirus e tem tropismo por glândulas, principalmente as salivares, e pelo sistema nervoso central (DAVISON, PATRICK; MORRIS, JASON, 2022).

### **EPIDEMIOLOGIA**

Antes do início do programa de vacinação, a caxumba era uma doença grave que causava uma importante morbidade e mortalidade em todo o mundo e acometia, aproximadamente, de 40 a 726 pessoas por 100.000 habitantes por ano (SU, SHIH-BIN; CHANG, HSIAO-LIANG; CHEN, KOW-TONG, 2020). Então, a caxumba era uma doença endêmica com um pico de incidência entre crianças de cinco a sete anos de idade em várias regiões do mundo, com infecções mais frequentes em locais com alta aglomeração de pessoas, como jardins de infância, prisões, internatos. (SU, SHIH-BIN; CHANG, HSIAO-LIANG; CHEN, KOW-TONG, 2020)

Vários fatores de risco foram relatados na infecção por caxumba, como idade, exposição, imunidade comprometida, época do ano, viagens e estado de vacinação. Na era da vacina, a ocorrência de caxumba reduziu consideravelmente, assim como o número de complicações graves devidas à

doença (SU, SHIH-BIN; CHANG, HSIAO-LIANG; CHEN, KOW-TONG, 2020) (PARK, GEE YOON S.; TISHKOWSKI, KEVIN, 2022).

No Brasil, após o início da vacinação contra caxumba, houve uma redução drástica na incidência da doença, de modo que poucos casos em um mesmo local já podem ser considerados surtos (BRASIL, 2022).

## **FISIOPATOLOGIA**

O vírus da caxumba entra no organismo através do trato respiratório superior, geralmente por meio de gotículas de saliva ou secreções respiratórias de uma pessoa infectada. Ele é antigeneticamente estável e não exhibe grandes mudanças em sua composição. O período de incubação, geralmente, ocorre de 16 a 18 dias após a exposição.

Atualmente, o genótipo de caxumba detectado com mais frequência em surtos recentes pelo mundo é o G. O vírus replica-se nas células epiteliais do trato respiratório e, em seguida, dissemina-se para outras áreas, como as glândulas salivares, e em casos raros, outros órgãos, como os testículos, os ovários e o sistema nervoso central (SU, SHIH-BIN; CHANG, HSIAO-LIANG; CHEN, KOW-TONG, 2020).

Após a exposição, o vírus infecta o trato respiratório superior, por meio da ligação ao ácido siálico, e entra nas células epiteliais polarizadas daquela região, passando a ser secretado por elas, o que causa o crescimento do microrganismo no epitélio glandular e sua consequente liberação na saliva, levando a inflamação e obstrução dos ductos salivares. Isso resulta em edema e aumento de tamanho das glândulas afetadas, geralmente as parótidas. A inflamação é a principal característica da caxumba e é responsável pelos sintomas clínicos, como dor e inchaço nas bochechas e mandíbula (KUBOTA, MARIE; HASHIGUCHI, TAKAO, 2021).

Após a infecção, o sistema imunológico do hospedeiro reconhece o vírus como um agente invasor e desencadeia uma resposta inflamatória ativando células imunológicas, como linfócitos e macrófagos, que combatem a infecção (SU, SHIH-BIN; CHANG, HSIAO-LIANG; CHEN, KOW-TONG, 2020).

Além das glândulas salivares, o vírus da caxumba também pode afetar outros órgãos. Em cerca de 30% dos casos em adolescentes e adultos, pode ocorrer inflamação dos testículos (orquite) ou dos ovários

(ooforite), resultando em dor e inchaço na região genital. Em casos raros, o vírus pode causar meningite asséptica, pancreatite, encefalite e outras complicações (KUBOTA, MARIE; HASHIGUCHI, TAKAO, 2021).

## **CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

A caxumba ou parotidite infecciosa, também conhecida como papeira, possui o agente etiológico da família Paramyxoviridae (MOSCOSO; DE ALMEIDA ALBUQUERQUE; MACHADO; DA SILVA *et al.*, 2021) e acomete preferencialmente as glândulas salivares, como as submaxilares, sublinguais e, principalmente, a parótida, provocando seu aumento. Paralelamente, aparecem sintomas como: febre, cefaleia, mialgia, hiporexia e dor na mastigação e ingestão de líquidos ácidos. O desfecho dos casos ocorre por volta de 14 dias após o aparecimento dos sintomas e podem ocorrer complicações secundárias como encefalite, meningite asséptica e ataxia cerebelar, ooforite e a orquite (COSTA; TARABAL; COUTO; ARGOLO, 2017).

A transmissão da caxumba ocorre por meio da disseminação de gotículas de aerossóis. Os grupos de maior risco para a infecção são os imunodeprimidos; as crianças e adolescentes e as pessoas não vacinadas ou com vacinação incompleta (DE CASTRO; PAULA; DE ALMEIDA CONDÉ; DIAS FERREIRA *et al.*, 2019). O vírus tem um período de transmissibilidade que se inicia uma semana antes do aparecimento dos sintomas e termina aproximadamente nove dias após o início da sintomatologia (DE CASTRO; PAULA; DE ALMEIDA CONDÉ; DIAS FERREIRA *et al.*, 2019).

## **DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES**

O diagnóstico da caxumba é essencialmente clínico, especialmente na presença de parotidite e na relação epidemiológica. Ainda, podem-se realizar alguns testes laboratoriais para confirmá-lo, como a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou a cultura viral de amostras bucais/orais ou de urina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

A detecção mais eficiente ocorre em amostras coletadas pareadas. A primeira entre três e, no máximo, oito dias após o início dos sintomas e a segunda de 15 a 20 dias após os sintomas. As amostras devem ser mantidas em uma temperatura de 4°C e enviadas ao laboratório para processamento dentro de um prazo de até 24 horas, a fim de obter maior precisão das técnicas de RT-PCR e isolamento viral (BRASIL, 2022). Além disso, a infecção pode ser identificada pela presença de IgM específico no soro, que possui seu pico cinco dias após o início dos sintomas. No entanto, esse teste não é suficiente para confirmar o diagnóstico, pois a resposta de IgM pode ser transitória, tardia ou até mesmo não detectada em indivíduos vacinados ou que tiveram infecção anterior, de modo que um resultado negativo de IgM em uma pessoa com sintomas clinicamente compatíveis não descarta o diagnóstico de caxumba. Por outro lado, a infecção também pode ser identificada pelo aumento significativo dos níveis de IgG (acima de 4 vezes) entre a detecção de soro da fase aguda e convalescente, conhecida como soroconversão de IgG. No entanto, assim como no teste de IgM, esse teste não pode ser utilizado para confirmar o diagnóstico (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A apresentação da caxumba é semelhante à de outras formas de parotidite e a suspeita de diagnósticos diferenciais se baseia em exposição à doença, com ponderação secundária ao estado vacinal do paciente; edema unilateral da parótida que evolui para edema bilateral dentro de 2 a 3 dias; além de sintomas prodrômicos semelhantes aos sintomas da gripe (LAU; TURNER, 2019).

A principal causa de parotidite em crianças, após a instituição da vacinação contra caxumba, é a parotidite recorrente juvenil, que consiste em uma inflamação idiopática da glândula parótida, de caráter recorrente, ocorrendo em sua fase ativa em média 3 a 4 episódios por ano (LAU; TURNER, 2019). A causa mais comum de edema de parótida é a obstrução do fluxo salivar, seja por um tampão mucoso (mais comum), sialolito (sialolitíase) ou estenose. Essa obstrução manifesta-se com edema de início rápido associado a alimentação, com ou sem dor, que se

resolve em 2 a 3 horas. Em casos recorrentes, exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico. Alguns casos podem evoluir para obstruções crônicas e assim desenvolver a sialadenite supurativa aguda (LAU; TURNER, 2019), uma infecção bacteriana da glândula salivar. Diferentemente da caxumba, há purulência quando se ordenha o ducto parotídeo (LAU; TURNER, 2019). O patógeno mais comumente associado é o *Staphylococcus aureus* e sua apresentação é semelhante à caxumba, com edema, eritema e sensibilidade intensa das áreas pré e pós-auriculares até o ângulo da mandíbula, além de febre alta e calafrios (ALBRECHT, 2021).

Outras infecções virais também podem cursar com parotidite, como as infecções por influenza A, parainfluenza, adenovírus, coxsackie vírus, vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), vírus herpes simplex. Essas outras causas são suspeitas quando houver infecção de via aérea superior ou lesões vesiculares concomitantes (LAU; TURNER, 2019). Além disso, outras causas não infecciosas, como neoplasias da glândula salivar, síndrome de Sjögren e sarcoidose, também podem cursar com parotidite (ALBRECHT, 2021). Dor ou paralisia do nervo facial normalmente indicam neoplasias malignas da glândula, enquanto massa ou edema indolor unilateral associado a sintomas clínicos de caxumba podem indicar neoplasia benigna da glândula (LAU; TURNER, 2019). A síndrome de Sjögren e a sarcoidose extrapulmonar também podem causar edema bilateral da glândula parótida, porém diferencia-se da caxumba por outras manifestações associadas (ALBRECHT, 2021).

## COMPLICAÇÕES

Em crianças, a maior parte dos casos de caxumba não tem complicações importantes, diferente de adolescentes e adultos, nos quais pode haver um curso complicado, mesmo com bom prognóstico. Além da parotidite, outros órgãos podem ser afetados, como o sistema nervoso central (SNC), e outras glândulas, como o pâncreas e as gônadas (MACOUNOVÁ, 2021).

A complicação mais comum em adolescentes e em homens adultos é a orquite associada a dor e edema testicular, que se desenvolve em 30% dos casos e pode ser unilateral ou bilateral. Normalmente, o exame físico

direcionado evidencia edema, sensibilidade e inflamação testicular. A ultrassonografia pode oferecer achados sugestivos, como a baixa ecogenicidade, hipervascularidade e aumento de volume testicular (WU *et al.*, 2021). Além do envolvimento gonadal masculino, o envolvimento gonadal feminino na forma de ooforite ocorre em 5% das pacientes pós-púberes com caxumba, cursando com dor em abdome inferior, febre e vômitos. Mastite e menopausa precoce também são complicações possíveis, mas raras (ALBRECHT, 2021).

O acometimento do SNC pode se manifestar principalmente como meningite, encefalite ou surdez neurosensorial. Dentre essas, a meningite asséptica é a manifestação neurológica mais comum, ocorrendo em cerca de 1 a 10% dos pacientes, com cefaleia, febre baixa e rigidez de nuca. É importante ressaltar que, antes da vacinação, a caxumba consistia na principal causa de meningite viral e encefalite (ALBRECHT, 2021). Outras complicações menos frequentes que já foram documentadas são pancreatite, miocardite, artrite, nefrite hemorrágica e trombocitopenia (MACOUNOVÁ, 2021).

A vacina consegue prevenir sequelas clínicas graves e complicações associadas ao vírus da caxumba, além de reduzir sua transmissão, principalmente para pessoas não vacinadas. (CONNELL *et al.*, 2020)

## **TRATAMENTO**

O tratamento consiste apenas em manejo de sintomas e suporte, visto que não existe terapia antiviral específica contra a caxumba. Casos leves podem ser tratados ambulatorialmente, enquanto pacientes com complicações associadas devem ser tratados em ambiente hospitalar. Repouso, analgésico e antipirético é recomendado para alívio da dor e diminuição da febre (MACOUNOVÁ, 2021). O desconforto da parótida pode ser controlado pela aplicação de compressas quentes ou frias. Além disso, deve-se oferecer fluidos suficientes, indicando-se hidratação parenteral e tratamento antiedematoso em casos de meningite associada (BRASIL, Ministério da Saúde; 2019) (MACOUNOVÁ, 2021). A alimentação deve priorizar alimentos leves e preferencialmente pastosos e evitar alimentos ácidos, tendo em vista que morder e engolir é

doloroso na parotidite e há má aceitação de alimentos ácidos (MACOUNOVÁ, 2021; BRASIL, Ministério da Saúde; 2019).

O tratamento da orquite inclui repouso no leito, suporte escrotal (cueca elástica ou suspensório) e uso de analgésicos e anti-inflamatórios contra dor e febre (WU *et al.*, 2021). Em casos de pancreatite, é necessária dieta pancreática, hidratação parenteral e pode-se administrar antieméticos e antiespasmódicos, contra vômitos e diarreia, respectivamente. (MACOUNOVÁ, 2021).

## **PROGNÓSTICO**

A caxumba com parotidite não complicada possui prognóstico favorável, não havendo óbitos. Algumas complicações podem causar sequelas, como o acometimento do nervo auditivo que pode causar perda auditiva e raramente surdez. Sequelas após pancreatite e manifestações neurológicas são raras (MACOUNOVÁ, 2021). A maior parte dos casos de orquite associada a caxumba resolve-se espontaneamente em cerca de 3 a 10 dias (BRASIL, Ministério da Saúde; 2021). Entretanto, a orquite grave mais pode causar consequências, como a atrofia testicular, oligospermia e raramente a esterilidade (MACOUNOVÁ, 2021).

## **PREVENÇÃO**

A melhor forma de prevenção na atualidade é a vacina, pois medidas de isolamento apresentam baixa eficiência se comparadas as mesmas, devido ao fato de o vírus ser eliminado antes que haja aparecimento dos sintomas, além do que há elevada taxa de pessoas assintomáticas. (DE CASTRO; PAULA; DE ALMEIDA CONDÉ; DIAS FERREIRA *et al.*, 2019)

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações, recomenda a aplicação da vacina tríplice viral aos 12 meses e, aos 15 meses de idade, a aplicação da tetra viral. A vacina é contraindicada para gestantes e pessoas imunodeprimidas, por ser composta por vírus atenuados (COSTA; TARABAL; COUTO; ARGOLLO, 2017). Em 2017, houve a introdução de uma dose a mais da vacina tríplice viral no esquema vacinal das pessoas com idade de 20 a 29

anos, tendo em vista o aumento do número de casos de caxumba na população dessa faixa etária (BRASIL, Ministério da Saúde; 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caxumba é uma enfermidade altamente contagiosa, aguda, autolimitada e de natureza benigna, que ocasionalmente pode evoluir para quadros graves; os principais sintomas são o aumento do tamanho das glândulas parótidas, febre, dores musculares e articulares (BRASIL, 2019).

O diagnóstico é essencialmente clínico-epidemiológico, sendo o tratamento baseado na palição dos sintomas adjuvantes, não existindo tratamento medicamentoso para a caxumba (DAVISON; MORRIS, 2021). A prevenção envolve principalmente a imunização através da vacina tríplice viral, que protege contra sarampo, caxumba e rubéola. Preconiza-se que as crianças recebam duas doses da vacina, sendo a primeira aos 12 meses de idade e a segunda aos 15 meses (BRASIL, 2019).

O principal objetivo deste capítulo foi revisar os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da caxumba e traçar uma prevenção, uma vez que os novos estudos realizados sugerem que a vacinação teve um impacto significativo na redução da ocorrência de caxumba e de suas complicações graves.

## REFERÊNCIAS

- ALBRECHT, M. A. **Mumps**. UpToDate. 2021. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/mumps#H36>>. Acesso em: 12 jul. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Nota Informativa N° 384 de 2016**. Referente às mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2017. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Caxumba (Parotidite Epidêmica)**. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5. ed.

Brasília: Ministério da Saúde, 2021. cap. 2, p. 208-215. Disponível em: <[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed.pdf)>. Acesso em: 12 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Caxumba**. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. cap. 2, p. 187-191. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)>. Acesso em: 12 jul. 2023.

Centers for disease control and prevention. **Laboratory Testing for Mumps Infection**. Atlanta: CDC, 2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mumps/lab/index.html>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

CONNELL, Anna R. et al. Mumps outbreaks in vaccinated populations — is it time to re-assess the clinical efficacy of vaccines?. In: **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 2089, 2020. DOI 10.3389/fimmu.2020.02089. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531022/>>. Acesso em: 12 jul. 2023.

COSTA, G. A.; TARABAL, H. M.; COUTO, I. G.; ARGOLO, M. C. Caxumba: atualização. 2017.

DAVISON, P.; MORRIS J. Mumps. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534785/>>. Acesso em: 01 jul. 2023.

DE CASTRO, G. G.; PAULA, A.; DE ALMEIDA CONDÉ, A.; DIAS FERREIRA, L. et al. Atualização sobre a caxumba, fisiopatologia e manifestações clínicas. In: **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 28, n. 3, 2019, p.54-61.

HALL, E.; WODI, A.P.; HAMBORSKY, J. et al. (Ed.). In: **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 14. ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation, 2021.

KUBOTA, M.; HASHIGUCHI, T.; Unique Tropism and Entry Mechanism of Mumps Virus. In: **Viruses**. v. 13, n. 9, p. 1746, 2021. DOI: 10.3390/v13091746. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html#:~:text=The%20mumps%20virus%20replicates%20in,with%20someone%20who%20has%20mumps>. Acesso em: 09 jun. 2023.

LAU, R. K.; TURNER, M. D. Viral mumps: Increasing occurrences in the vaccinated population. *In: Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 128, n. 4, p. 386-392, 2019.

MACOUNOVA, P.; MACOUNOVA, D. Mumps and its occurrence in the Czech Republic and Slovakia. *In: Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie: Casopis Spolecnosti pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti JE Purkyne*, v. 70, n. 4, p. 253-263, 2021.

MOSCÔSO, L. et al. Intervenções de enfermagem na prevenção da caxumba. *In: Revista Acadêmica Facottur-Raf*, v. 2, n. 1, p. 69-78, 2021. Disponível em: <http://raf.emnuvens.com.br/raf/article/view/38/16>. Acesso em: 22 jul. 2023.

PARK, G. Y. S.; TISHKOWSKI, K. **Paramyxovirus**. *In: StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567794/> Acesso em: 15 jun. 2023.

SU, S-B.; CHANG, H-L.; CHEN, K-T. Current status of mumps virus infection: epidemiology, pathogenesis, and vaccine. *In: International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 5, p. 1686, 2020.

OMS. Organização Mundial de Saúde & UNICEF. **WHO and UNICEF estimates of national immunization coverage**. OMS, 2021.

WU, Han et al. Mumps orchitis: clinical aspects and mechanisms. *In: Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 12, p. 848, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.582946. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013702/>. Acesso em: 12 jul. 2023.



## **POLIOVÍRUS**

**Márcio Miranda Brito**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3276705376323662>  
<https://orcid.org/0000-0002-6417-1744>

**Júlia Maria Lima Cangussu**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/1802365298774727>  
<https://orcid.org/0009-0000-2480-0860>

**Lais Débora Roque Silva**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0395125533754666>;  
<https://orcid.org/0000-0002-6987-8167>

**Luiza Coimbra Castilho**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/4522373298957307>  
<https://orcid.org/0009-0008-0901-0252>

**Marceli Diana Helfenstein**

Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas  
<http://lattes.cnpq.br/5407976728828025>  
<https://orcid.org/0000-0002-0905-4801>

**Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante**

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7471513189576639>  
<https://orcid.org/0000-0003-0602-7282>

**Samuel Winícios dos Santos Alves**

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/8024369054939688>  
<https://orcid.org/0000-0001-6710-5892>

**RESUMO:** A poliomielite, também conhecida como paralisia infantil, é uma doença viral altamente infecciosa causada pelo poliovírus e transmitida através do contato fecal-oral. Trata-se de uma doença que não possui cura e que pode ser prevenida através da vigilância da Paralisia Flácida Aguda (PFA) e da vacinação. Realizou-se um estudo descritivo-exploratório com artigos publicados no período de 2005 a 2023 nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), PUBMED, *ScienceDirect/Elsevier*, LILACS utilizando-se os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): *Signs and Symptoms, Treatment, Post polio syndrome, Complications, Poliomyelitis and differential diagnosis, Classification and Poliomyelitis, acute flaccid paralysis, Bulbar Poliomyelitis, Poliovirus Vaccines*. Os casos confirmados em todo o mundo diminuíram, chegando perto da erradicação, desde a introdução da vacina na década de 1950. Palavras-chave: poliomielite; epidemiologia; vacinação

**ABSTRACT:** Poliomyelitis, also known as infantile paralysis, is a highly infectious viral disease caused by the poliovirus and transmitted through fecal-oral contact. It is a disease that has no cure and can be prevented through surveillance of Acute Flaccid Paralysis (AFP) and vaccination. A descriptive-exploratory study was carried out with articles published from 2005 to 2023 in the databases: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PUBMED, *ScienceDirect/Elsevier*, LILACS using the following descriptors in health sciences (DeCS) : *Signs and Symptoms, Treatment, Post-Polio Syndrome, Complications, Poliomyelitis And Differential Diagnosis, Classification And Poliomyelitis, Acute Flaccid Paralysis, Bulbar Poliomyelitis, Poliovirus Vaccines*. Confirmed cases worldwide have declined, coming close to eradication, since the introduction of the vaccine in the 1950s. Keywords: poliomyelitis; epidemiology; vaccination

## INTRODUÇÃO

A poliomielite é uma doença infecciosa caracterizada por um quadro de paralisia flácida aguda, causada pelo poliovírus. O grupo etário mais afetado por essa condição se encontra na faixa pediátrica, principalmente em crianças menores de 5 anos de idade. Além disso, existem três sorotipos do poliovírus: os sorotipos 2 e 3 foram erradicados, enquanto o sorotipo 1 ainda é presente em países endêmicos, como Paquistão e

Afganistão. Classifica-se a etiologia da poliomielite em três tipos: infecção causada pelo poliovírus selvagem, a poliomielite por vírus derivado da vacina (VDPV) e a poliomielite associada à vacina (VAPP), sendo estas duas últimas relacionadas a efeitos e eventos adversos da vacina oral da poliomielite.

A Síndrome Pós-Poliomielite pode ocorrer após um grande período de estabilidade de sintomas da forma paralítica, possibilitando a presença de uma nova fraqueza associada ou não à fadigabilidade muscular. Como não há antivirais específicos para essa afecção, é feito o tratamento de suporte, com internação dos pacientes suspeitos de paralisia flácida aguda. Dessa forma, é mais importante que haja prevenção por meio das vacinas: a vacina inativada poliomielite (VIP) e a vacina oral poliomielite (VOP), amplamente disponíveis no Brasil.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de pesquisa exploratório-descritiva, bibliográfica, do tipo Revisão Integrativa. Incluíram-se no estudo textos completos disponíveis publicados no período de 2005 a 2023 nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), PUBMED, *ScienceDirect/Elsevier*, LILACS. Utilizaram-se os seguintes descritores em ciências da saúde: *Signs and Symptoms, Treatment, Post polio syndrome, Complications, Poliomyelitis and differential diagnosis, Classification and Poliomyelitis, acute flaccid paralysis, Bulbar Poliomyelitis, Poliovirus Vaccines*.

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÃO**

A poliomielite é uma doença infecciosa caracterizada por uma síndrome clínica complexa, de gravidade extremamente variável, causada pelo poliovírus – um enterovírus da família *Picornaviridae*. É uma doença do neurônio motor do corno anterior da medula espinal que resulta na infecção assintomática, manifestações leves (poliomielite abortiva), meningite asséptica (poliomielite não paralítica) ou em sinais e sintomas paralíticos (poliomielite paralítica).

Existem três sorotipos do poliovírus que, devido às proteínas presentes no capsídeo, apresentam especificidades e antigenicidades diferentes. Os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais conhecidos do poliovírus, sendo que os animais podem ser infectados apenas experimentalmente. O vírus é transmitido pela via fecal-oral a partir dos indivíduos infectados.

Essa afecção faz parte do grupo das paralisias flácidas agudas (PFA), que não é um diagnóstico, mas um sinal de alerta para pelo menos 39 diagnósticos diferenciais no CID-10. Alguns dos principais são a poliomielite, Guillain-Barré, mielite transversa, meningite viral e tumores de medula espinal. Tal síndrome clínica é caracterizada por fraqueza de início agudo e o termo flácido representa a ausência de espasticidade e outros sinais de distúrbio no trato motor do sistema nervoso central. O grupo etário mais afetado por essa condição se encontra na faixa pediátrica, principalmente em crianças menores de 5 anos de idade.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A epidemiologia da poliomielite envolve o estudo da ocorrência, distribuição e determinantes dessa doença viral altamente contagiosa. A vacinação em massa e a vigilância epidemiológica desempenham papéis fundamentais na prevenção e controle da poliomielite.

Conforme a Iniciativa Global de Erradicação da Poliomielite (GPEI) e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS, 2022), a poliomielite permanece endêmica em dois países (Paquistão e Afeganistão - com menos de 200 casos anualmente) e além destes outros dois países (Moçambique e Malauí) são considerados infectados pelo Poliovírus Selvagem (PVS), quatro países (Madagascar, Moçambique, Malauí, República Democrática do Congo) com poliovírus circulante derivado vacinal tipo 1 (cPVDV1), um país (Israel) com poliovírus circulante derivado vacinal tipo 3 (cPVDV3), além de 29 países com o poliovírus circulante derivado vacinal tipo 2 (cPVDV2).

No Brasil, o último caso de poliomielite ocorreu no estado do Rio Grande do Sul, em 1989, e o último caso de poliomielite com identificação do PVS foi em 1983, no município de Santa Maria, no mesmo estado. Assim, juntamente com os demais países da Região das Américas,

o Brasil recebeu da OMS/OPAS a certificação de área livre de circulação do PVS em seu território. Para manter essa situação, a Vigilância Epidemiológica (VE) da Poliomielite no Brasil acontece por meio da vigilância da Paralisia Flácida Aguda (PFA) que objetiva detectar precocemente a reintrodução do poliovírus selvagem (PVS) e surgimento do Poliovírus Derivado Vacinal (PVDV) através do monitoramento da ocorrência de casos de PFA e da manutenção de altas e homogêneas coberturas vacinais.

A notificação é feita pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A meta da taxa de notificação é de no mínimo (1 caso/100.000 em < 15 anos), para os demais indicadores a meta mínima esperada é de 80%.

## **FISIOPATOLOGIA**

Morfologicamente, as proteínas que compõem o capsídeo do poliovírus estão dispostas, geometricamente, de forma diferente entre os sorotipos. Em consequência disso, a antigenicidade é distinta e não há proteção cruzada ao hospedeiro. A interação entre o poliovírus e o hospedeiro pode ser dividida em uma infecção que não inclui o SNC (sistema nervoso central) – produzindo sintomas menos graves e autolimitados, e no processo que envolve o SNC – o que pode resultar em paralisia. Primeiramente, em ambos os casos, o vírus é transmitido de forma predominante pela via fecal-oral. Logo, a porta de entrada e o local de replicação primário ocorre na orofaringe (tonsilas e linfonodos cervicais). Posteriormente, a proliferação ocorre nos tecidos linfáticos do trato gastrointestinal. Em cerca de 3-5 dias após a replicação, acontece a excreção viral máxima através das fezes. Nesse período, o vírus pode ser encontrado no *swab* da orofaringe dos pacientes expostos e isolados nas fezes. As manifestações clínicas podem surgir após o período de incubação de 2 a 35 dias.

Após a multiplicação nos tecidos linfáticos cervicais e mesentéricos, ocorre um episódio de viremia transitória. A partir desse ponto, a infecção pode alcançar dois cursos distintos. Em um deles a viremia diminui gradativamente por conta do aparecimento dos anticorpos da resposta imunológica, o que determina o fim da infecção assintomática,

dos sintomas leves ou até dos sintomas inespecíficos de maior gravidade. Em uma segunda situação, a viremia se perpetua porque o microrganismo se replica em tecidos extra-neurais. Essa viremia sustentada aumenta a chance de o patógeno entrar no SNC e se replicar nos neurônios motores da medula espinal e no córtex motor.

Existem duas hipóteses quanto à entrada do patógeno no SNC, ambas com ampla evidência de apoio. A primeira consiste no transporte do vírus pelos vasos sanguíneos e a segunda através dos nervos periféricos – por transporte axonal. As células a sofrerem o primeiro dano são as do corno anterior da medula e, em seguida, pode haver acometimento do corno posterior e neurônios motores do tálamo e hipotálamo. Geralmente a perda dos neurônios motores e o processo inflamatório no corno anterior acontece nas primeiras duas semanas. As células nervosas afetadas não se regeneram e, por conta disso, o tecido muscular tem seu funcionamento afetado. Por fim, a atrofia muscular generalizada leva a paralisia flácida.

As fibras dos neurônios motores acometidos que inervam as fibras musculares também afetadas durante a infecção aguda são destruídas. Como mecanismo compensatório, os neurônios vizinhos tentam reinervar o tecido muscular. Isso faz com que o neurônio motor – de onde as fibras nervosas vizinhas são derivadas – esteja inervando mais fibras musculares do que era para naturalmente acontecer. A consequência futura desse processo seria a fadiga associada à síndrome pós-poliomielite (SPP). A SPP ocorre de 25 a 30 anos depois da manifestação paralítica inicial.

Dentre as diversas teorias sobre a patogênese, a mais aceita é baseada na observação original feita por Wiechers and Hubell, em que a deterioração distal contínua do neurônio motor após a infecção inicial é provavelmente a causa da atrofia muscular progressiva da síndrome.

## **CLASSIFICAÇÃO**

Pode-se dizer que existem três tipos de etiologia na poliomielite, a verdadeira infecção causada pelo poliovírus selvagem, a poliomielite por vírus derivado da vacina (VDPV) e a poliomielite associada à vacina (VAPP). Atualmente, há quatro formas diferentes de se classificar um

caso como compatível com a poliomielite causada pelo poliovírus selvagem, sendo: caso de PFA sem uma coleta adequada da amostra de fezes, mas que apresentou seqüela após 60 dias do início dos sintomas de déficit motor compatíveis com poliomielite; eletroneuromiografia compatível com poliomielite; evolução clínica ignorada; e óbito.

A VAPP e VDPV são efeitos e eventos adversos da VOP (vacina oral poliomielite) – a vacina oral atenuada composta pelos sorotipos vivos, mas enfraquecidos. A VAPP é uma condição extremamente rara associada ao sorotipo 3 e à imunodeficiência do indivíduo, que ocorre entre 4 e 40 dias após a vacinação. A VDPV ocorre em populações não imunizadas ou sub-imunizadas que vivem em áreas com condições inadequadas de saneamento básico, zonas onde não há uma boa higiene ou onde exista sobrepovoamento.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

A princípio, é válido ressaltar que grande parte das afecções são assintomáticas e que a forma paralítica da doença ocorre na minoria dos casos. A forma abortiva da doença é definida como um conjunto de manifestações leves e de caráter inespecífico. A literatura define tais achados como sintomas *flu-like*, ou seja, semelhantes a uma síndrome gripal. São relatados também como episódios autolimitados de gastroenterite. As principais queixas são febre, fadiga, cefaleia, mal-estar, perda de apetite, tosse, rinorreia, odinofagia, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal. Enquanto na meningite asséptica, a outra forma de poliomielite não paralítica, ocorre predominantemente dor ou rigidez de nuca, fraqueza nos membros e cefaleia severa. Cerca de 1% dos pacientes tem essa forma de apresentação.

Quanto ao diagnóstico sindrômico de paralisia flácida aguda, a suspeita clínica se dá com a identificação dos sinais e sintomas mais comuns, além do perfil epidemiológico. Considera-se um caso compatível com PFA quando o paciente tem, principalmente, idade inferior a 21 anos de idade, história recente de febre ou doença viral, flacidez ou hiporreflexia nos membros e tronco, cefaleia ou rigidez cervical (como uma das manifestações iniciais) e leucocitose (pleocitose) na análise do LCR.

A poliomielite parálitica (forma espinal), embora possa afetar qualquer idade, dá-se de forma prevalente nas crianças menores de 6 anos de idade. As crianças podem apresentar uma forma bifásica da doença que consiste em sintomas prodrômicos inespecíficos já relatados, seguido de 7 a 10 dias sem sintomas e, posteriormente, desenvolve paralisia assimétrica dos membros. O acometimento prepondera nos membros inferiores e músculos proximais – de forma assimétrica. Os achados são a dor intensa, hiperalgesia, parestesias, espasmos musculares, fraqueza, perda dos reflexos osteotendíneos profundos, tônus muscular flácido e paralisia. O déficit motor, na maior parte dos casos, é súbito e persiste por três dias. A forma bulboespinal pode ocorrer em 19% dos casos que acometem o SNC e a forma bulbar corresponde a 2%, sendo a mais fatal. Nela, o rápido desenvolvimento de fraqueza, pode incluir a fraqueza dos músculos da respiração e mastigação, às vezes incapacitante e podendo levar a óbito. Podem ocorrer ainda disfagia, disфонia, ansiedade, confusão, estupor progressivo, disfunção autonômica e coma.

## **DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES**

Segundo a OMS, é crucial a investigação de poliomielite em todos os pacientes com quadro de Paralisia Flácida Aguda (PFA) menores de 15 anos. A suspeição clínica será possível mediante uma anamnese detalhada e um exame físico completo, em especial um exame físico neurológico objetivo. Nesse sentido, o diagnóstico será dado pela detecção de poliovírus nas fezes por meio do PCR, sendo que o vírus, nesse meio, pode ser isolado por 3 a 4 meses após resolução dos sintomas. Além disso, testes de outros meios devem ser solicitados como, sangue, LCR, orofaringe, seguidas de eletroneuromiografia e ressonância magnética do SNC. Assim, será possível descartar outras patologias que cursam com a chamada paralisia flácida aguda.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

É importante pontuar que outros enterovírus podem causar paralisia flácida aguda. A exemplo disso, tem-se a mielite flácida aguda (AFM), uma síndrome caracterizada por paralisia flácida aguda (PFA),

principalmente de membros superiores, e lesões da substância cinzenta da medula espinhal na ressonância magnética, sendo associada aos enterovírus D68.

Vale salientar, que as duas causas mais prevalentes de PFA no pronto-socorro pediátrico são, síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa. Sendo a primeira uma patologia autoimune com quadro clínico de início agudo caracterizado por fraqueza rapidamente progressiva, basicamente simétrica, e arreflexia em uma criança que se apresentava anteriormente em bom estado geral. Já a mielite transversa é um evento desmielinizante adquirido, de ordem infecciosa ou não infecciosa. Às crianças afetadas desenvolvem um início agudo de déficits motores como paraplegia ou tetraplegia simétricas, e a redução ou perda de sensibilidade e disfunção esfinteriana. Quanto às causas não infecciosas da PFA, observa-se infartos da medula espinhal, neuropatias axonais adquiridas, miastenia gravis, podendo estas afecções entrarem também no diagnóstico diferencial da poliomielite.

## **COMPLICAÇÕES**

Grande parte dos sobreviventes do quadro paralítico da poliomielite desenvolvem Síndrome Pós-Poliomielite (SPP), caracterizado como um distúrbio neurológico que geralmente ocorre muitos anos após a doença inicial, com diagnóstico basicamente por critérios clínicos, sendo o principal deles a presença de uma nova fraqueza associada ou não à fadigabilidade muscular após um período de estabilidade (geralmente 15 anos), sintomas por pelo menos 1 ano e exclusão de outros diagnósticos. Geralmente esses indivíduos possuem envolvimento assimétrico entre os membros, levando a uma deformidade musculoesquelética e suas conseqüências, como dor musculoesquelética, sendo esse o sintoma mais frequente; osteoartrite, tendinopatia, bursite, dor miofascial e/ou acometimento ligamentar. Por conta disso, a osteoporose, quedas recorrentes e fraturas patológicas estão interligadas e frequentemente presentes na síndrome pós-poliomielite, levando a um quadro de maior incapacidade desse grupo, principalmente quando há um atraso significativo no diagnóstico. Ademais, a dor é o sintoma mais frequente nos pacientes com SSP, antes mesmo de fadiga e cansaço.

Estudos mais recentes apontam que essa população possui um menor limiar algíco. Além disso, tal sintoma crônico pode ser secundário à degeneração articular, deformidades da coluna e/ou neuropatias. Apesar de não haver um tratamento específico, algumas estratégias de reabilitação, fortalecimento muscular e exercícios podem ser adotados como forma de mitigar a sintomatologia do paciente.

Dentre as condições cardíacas a miocardite viral é bem presente, com um quadro geralmente inespecífico e autolimitada, mas que em alguns casos podem desenvolver cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca crônica. Além disso, a isquemia cardíaca pode acometer estes indivíduos, uma vez que mais de 40% dessa população possuem pelo menos um fator de risco para doença coronariana e a sintomatologia aqui presente, como dispneia, edema de membros inferiores e fadiga podem ser atribuídos à SPP e atrasar o diagnóstico. A dislipidemia foi revelada em mais de 60% dos pacientes pós-poliomielite, sendo uma comorbidade altamente prevalente.

A Pressão arterial elevada, além de estar presente no quadro agudo da poliomyelite, pode persistir por anos após a infecção, sendo a condição mais presente nos sobreviventes com menos de 60 anos. Pacientes pós-poliomyelite geralmente são descondicionados, predispondo a um estilo de vida mais sedentário com risco maior de um quadro de obesidade. Tal condição é bastante presente, por vezes até antecedendo e ocasionando todas as condições cardiovasculares anteriormente citadas.

## **TRATAMENTO**

Sabe-se que não existe um tratamento específico para a poliomyelite, isso porque não há antivirais aprovados para essa afecção. Portanto, o tratamento é basicamente de suporte, em que todos os pacientes suspeitos de paralisia flácida aguda devem ser internados.

Na fase inicial da doença o tratamento é sintomático para alívio da dor e febre, além de controle da pressão arterial e retenção urinária. É importante que os pacientes sejam mantidos em repouso absoluto e recebam cuidados gerais como mudança de decúbito no leito. Ademais, nos casos de constipação o uso de laxantes leves é uma alternativa para o alívio do quadro. Quanto mais grave a fase aguda maior a probabilidade

de déficits neurológicos e a evolução para Síndrome Pós-Poliomielite (SPP). Desse modo, nos casos mais graves em que o paciente apresente paralisia respiratória é crucial a oferta de assistência ventilatória. O cuidado multidisciplinar com fisioterapia motora deve ser empregado quando houver melhora da dor. Nesse sentido, posteriormente será instituído com ortopedistas e fisioterapeutas a reabilitação, a fim de reduzir deformidades advindas de paralisias.

## **DESFECHO/PROGNÓSTICO**

A apresentação da poliomielite é altamente variável: assintomáticos, sintomas virais sem paralisia, tetraplegia, e até insuficiência respiratória. Os pacientes com poliomielite que apresentam a forma abortiva provavelmente terão resolução completa dos sintomas. Para aqueles que sofrem da forma paralítica, pode haver persistência de alguma paralisia residual (sequelas) após 60 dias do início da doença.

Os pacientes com deficiências residuais poderão desenvolver a síndrome pós-pólio (SPP) após um período de estabilidade prolongada. Essa progressão está associada a alguns fatores, como ter tido poliomielite aguda em uma idade jovem, envolvimento grave dos membros, bulbar ou respiratório durante a poliomielite aguda, recuperação incompleta com incapacidade residual, entre outros fatores.

## **PREVENÇÃO**

As vacinas são a principal forma de prevenção da poliomielite. Existem duas formas de imunização ativa: a vacina Salk, ou vacina inativada poliomielite (VIP), e a vacina oral Sabin, ou vacina oral poliomielite (VOP), produzida com vírus vivo atenuado. O Brasil disponibilizou a VIP a partir de 2012, com administração em três doses aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses; associando com a vacina oral no segundo ano de vida (15 meses e 4 anos) e em campanhas anuais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A poliomielite é uma afecção viral de alta gravidade que acomete especialmente a população pediátrica e pode evoluir para complicações motoras permanentes, como a SPP. Existem três sorotipos do poliovírus: os sorotipos 2 e 3 foram erradicados, enquanto o sorotipo 1 ainda é presente em países endêmicos, como Paquistão e Afeganistão.

Nesse sentido, após o uso disseminado da vacina oral contra o poliovírus em meados dos anos 50, a incidência de poliomielite diminuiu rapidamente em muitos países industrializados. No Brasil, a doença foi erradicada em 1994. Sendo assim, é crucial que todos os países organizem seus sistemas de vigilância epidemiológica e fortaleçam suas campanhas de vacinação para que se mantenha altas coberturas vacinais, a fim de que a poliomielite não retorne ao país.

O objetivo principal deste capítulo foi revisar os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, complicações, diagnóstico, tratamento e a prevenção da poliomielite e conscientizar sobre a importância da vacinação que tem sido, muitas vezes, negligenciada, no atual contexto, por uma parcela da população.

## REFERÊNCIAS

- ARLANT, L. H. F *et al.* Current status of poliomyelitis in Latin America. **Rev. Chil. infectol.**, Santiago, v.37, n.6, p.701-709, 2020.
- BARBARA SILVEIRA, ALINE DE BENTES, M. C. A. Atualização em poliomielite Update on polyomyelitis. v. 29, n. Supl 13, p. 74 – 79, 2019.
- BETEGÓN, P. C *et al.* Fractures in patients with poliomyelitis: Past or current challenge? **Injury**, 1:48-54, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5 ed. Brasília-DF, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude\\_5ed\\_21nov21\\_isbn5.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view) . Acesso em: 11 jul. 2023.
- DE BIASE, N. G. *et al.* Manifestações faringo-laríngeas da síndrome pós-poliomielite. Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia, v. 15, n. 4, p. 529–533, out. 2011.

FRANCO, A. L. M. X *et al.* Paralisias flácidas agudas/Poliomielite: série histórica 2010-2021. **Boletim Epidemiológico Paulista**, vol. 20, nº 220, 2023.

GILSDORF, J. R. Acute Flaccid Myelitis: Lessons from Polio. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 8, n. 6, p. 550-553, 2019.

HOWARD, R. S. Poliomyelitis and the postpolio syndrome. **BMJ**, v. 330, n. 7503, p. 1314-1318, 2005.

JULIAN, K. L.; ROBINSON, L. R. Postpolio syndrome and the late effects of poliomyelitis. Part 1. pathogenesis, biomechanical considerations, diagnosis, and investigations. **Muscle Nerve**, 58:760-769, 2018.

KERR, L. Da erradicação ao risco de reintrodução da poliomielite no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, p. 328-328, 2023.

KILMER, M.; SHREVE, M.; JARRETT, A. Clarifying the diagnosis of acute flaccid myelitis. **The Journal for Nurse Practitioners**, 15:444-448, 2019.

KUMRU, H *et al.* Mechanical and thermal hyperalgesia in patients with poliomyelitis. **Clinical Neurophysiology**, 124:1431-1438, 2013.

LI, J. *et al.* Radiographic and Clinical Outcomes of Surgical Correction of Poliomyelitis-Related Spinal Deformities: A Comparison Among Three Types of Pelvic Instrumentations. *World neurosurgery*, v. 122, p. e1111-e1119, 1 fev. 2019.

LO, J. K.; ROBINSON, L. R. Post-polio syndrome and the late effects of poliomyelitis: Part 2. treatment, management, and prognosis. *Muscle & nerve*, v. 58, n. 6, p. 760-769, 1 dez. 2018b.

MARX, A.; GLASS, J. D.; SUTTER, R. W. Differential Diagnosis of Acute Flaccid Paralysis and Its Role in Poliomyelitis Surveillance. **Epidemiol Rev** Vol. 22, No. 2, 2000.

MEHNDIRATTA, M. M.; MEHNDIRATTA, P.; PANDE, R. Poliomyelitis: historical facts, epidemiology, and current challenges in eradication. **Neurohospitalist**, 4:223-229, 2014.

MURPHY, O. C. *et al.* Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 397, n. 10271, p. 334-346, 2021.

OLIVEIRA, D. R. DA C. A. B. *et al.* Epidemiological and clinical aspects of Guillain-Barré syndrome and its variants. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 6, p. 497-503, 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde. Estratégia de Erradicação da Poliomielite 2022-2026: Cumprimento de uma Promessa. Brasília, D.F.:

OPAS; 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275726419>. Acesso em: jul. 2024.

ORSINI, M. *et al.* Currents issues in cardiorespiratory care of patients with post-polio syndrome. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 7, p. 574-579, 1 jul. 2016.

RACANIELLO, V. R. One hundred years of poliovirus pathogenesis. **Virology**, 344:9-16, 2006.

SÁINZ, M. P. *et al.* Describing post-polio syndrome. *Neurologia*, v. 37, n. 5, p. 346-354, jun. 2022.

SHAPIRO, L. T.; SHERMAN, A. L. Medical Comorbidities and Complications Associated with Poliomyelitis and Its Sequelae. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, v. 32, n. 3, p. 591-600, 1 ago. 2021.

SHERF, R. M. *et al.* The Risk of Bone Fractures in Post-Poliomyelitis Patients Transitioning to Middle Adulthood. **Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 26, n. 11, p. 1277-1285, 1 nov. 2020.

SOUSA, I. P. S. J *et al.* Acute flaccid paralysis laboratorial surveillance in a polio-free country: Brazil, 2005-2014. **Hum Vaccin Immunother**, 13:717-723, 2017.

VASCONCELOS, M. M.; VASCONCELOS, L. G. A.; BRITO, A. R. Assessment of acute motor deficit in the pediatric emergency room. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 93, p. 26–35, 2017.

VERONESI. **Veronesi: tratado de infectologia** / editor científico Roberto Focaccia. – 5ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. Capítulo do livro: Poliomielite p. 418-426;

WALKER, L. J. *et al.* Using the Acute Flaccid Paralysis Surveillance System to Identify Cases of Acute Flaccid Myelitis, Australia, 2000-2018. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 20-28, 2022.

WOLBERT, J.G.; HIGGINBOTHAM, K. Poliomyelitis. **StatPearls**, 2022.

WU, C. H. *et al.* Stroke Risk in Poliomyelitis Survivors: A Nationwide Population-Based Study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 12, p. 2184-2188, 1 dez. 2012.

## RAIVA HUMANA

Paula Mickaelle Tonaco Silva

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/5751061615928082>

<https://orcid.org/0009-0009-1874-5418>

Alexnaldo Batista da Silva Júnior

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3893200329372144>

<https://orcid.org/0009-0009-5785-6938>

Evellyn Ferreira Leite

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1793339140580654>

<https://orcid.org/0009-0002-3385-9236>

Isabela Amara Branquinho Pereira

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1658642165107170>

<https://orcid.org/0000-0002-9650-1488>

Jonatas Freitas Barros

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2857474781557741>

<https://orcid.org/0009-0009-0128-1530>

Raimunda Maria Ferreira de Almeida

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2129504323670004>

<https://orcid.org/0000-0002-6970-313X>

**RESUMO:** A raiva é uma antropozoonose transmitida ao ser humano pela inoculação do vírus (Rabies lyssavirus) presente na saliva e nas secreções do animal infectado, por mordedura e lambedura. Caracteriza-se como encefalite progressiva e aguda que apresenta letalidade de aproximadamente 100%. Apenas os mamíferos transmitem e adoecem pelo vírus da raiva. No Brasil, o morcego é o principal responsável pela manutenção da cadeia silvestre, enquanto o cão,

em alguns municípios, continua sendo fonte de infecção importante. O período de incubação é extremamente variável, desde dias até anos, com uma média de 45 dias no ser humano. Em crianças, o período de incubação tende a ser menor que no indivíduo adulto. O diagnóstico é feito através do quadro clínico e epidemiológico, pacientes com quadro neurológico agudo (encefalite), que apresente formas de hiperatividade, seguido de síndrome paralítica com progressão para coma, com antecedente de exposição a uma provável fonte de infecção, e através de exames laboratoriais Imunofluorescência direta (IFD) e detecção e identificação de RNA do vírus da raiva. Pacientes com suspeita clínica devem ser isolados de contato e assistidos antes mesmos da confirmação e transferido para a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Não há tratamento comprovadamente eficaz para a raiva. Poucos pacientes sobrevivem à doença, a maioria com sequelas graves. As medidas de prevenção e controle da raiva humana é feita com o uso de vacinas e de soro, quando os indivíduos são expostos ao vírus rábico pela mordedura, lambedura de mucosas ou arranhadura provocada por animais transmissores da raiva. A vacinação não tem contraindicação, devendo ser iniciada o mais breve possível e garantir o completo esquema de vacinação preconizado. As vacinas humana e animal são gratuitas. A profilaxia contra a raiva deve ser iniciada o mais precocemente possível (BRASIL, 2014b).

Palavras-chave: Raiva humana; Profilaxia pós exposição; Vacinação

**ABSTRACT:** Rabies is an anthrozoosis transmitted to humans by inoculation of the virus (Rabies lyssavirus) present in the saliva and secretions of the infected animal, by biting and licking. It is characterized as a progressive and acute encephalitis with a mortality rate of approximately 100%. Only mammals transmit and get sick from the rabies virus. In Brazil, the bat is the main responsible for maintaining the wild chain, while the dog, in some municipalities, continues to be an important source of infection. The incubation period is extremely variable, from days to years, with an average of 45 days in humans. In children, the incubation period tends to be shorter than in adults. The diagnosis is made through the clinical and epidemiological picture, patients with an acute neurological picture (encephalitis), who present forms of hyperactivity, followed by paralytic syndrome with progression to coma, with a history of exposure to a probable source of infection, and through tests laboratory Direct immunofluorescence (IFD) and detection and identification of rabies virus RNA. Patients with clinical suspicion must be isolated from contact and assisted even before confirmation and transferred to the Intensive Care Unit (ICU). There is no proven effective treatment for rabies. Few patients survive the disease, most with severe sequelae. Measures for the prevention and control of human rabies

are carried out with the use of vaccines and serum, when individuals are exposed to the rabies virus by biting, licking mucous membranes or scratching caused by animals that transmit rabies. Vaccination has no contraindication, and should be started as soon as possible and ensure the complete recommended vaccination schedule. Human and animal vaccines are free. Rabies prophylaxis should be started as early as possible (BRASIL, 2014b).

Keywords: Human rabies; Post exposure prophylaxis; vaccination.

## **INTRODUÇÃO**

A raiva é uma Antropozoonose causada por um vírus transmitido através de mamíferos. O vírus da raiva pode ser disseminado de mamíferos a humanos, incluindo cães, gatos, morcegos, cachorros do mato, saguis, raposas, bovinos, equinos, suínos e caprinos, entre outros. Apresenta letalidade de aproximadamente 100% (BRASIL, 2011).

É considerada uma doença tropical negligenciada, existem estratégias para sua erradicação e a Organização Mundial de Saúde considera uma prioridade em seu controle e prevenção. Além disso, vários países, incluindo o Brasil, estão incluídos em seu programa de vigilância. De 2010 a 2021, foram registrados 40 casos de raiva humana no Brasil. Dos quais vinte foram causados por morcegos, nove por cães, quatro por primatas não humanos, quatro por felinos, dois por raposa e um em que o animal agressor não foi identificado (MATO GROSSO DO SUL, 2022).

O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva Humana foi criado no Brasil em 1973, houve redução nos casos de raiva humana e canina, principalmente devido à eficácia das campanhas de vacinação canina. Mas chamam atenção para casos de raiva humana transmitidas por animais do ciclo silvestre, como morcegos, cachorros-do-mato, raposas e primatas não humanos, mostrando uma mudança no perfil epidemiológico da infecção (WADA; ROCHA; MAIA-ELKHOURY, 2011).

## **METODOLOGIA**

Este capítulo trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura, elaborada por meio de pesquisa bibliográfica, e desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos. Assim sendo foram utilizadas fontes de bases de dados, sendo elas: A Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, do Ministério da Saúde – MS, livro Veronesi, Uptodate. Todas as fontes escolhidas terão um período máximo de 10 anos de publicação. Foi realizado o levantamento em massa das fontes referentes ao tema, seguida de leitura exploratória, dos resumos, para confirmar adequação ao tema, e após leitura seletiva para selecionar apenas aqueles que atendessem aos critérios de inclusão.

## **DISCUSSÃO**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Os indivíduos que vivem em comunidades e vivenciam desigualdades na saúde, têm maior risco de não serem tratados e morrer devido à raiva (TAYLOR, *et al.*, 2023). A transmissão da raiva ocorre em mais de 150 países sendo amplamente distribuída no mundo (WHO, 2018).

Os animais com potencial para transmitir a raiva são agrupados em diferentes ciclos de transmissão: o ciclo urbano (que envolve cães e gatos), o ciclo silvestre aéreo (com morcegos), o ciclo silvestre terrestre (incluindo raposas, primatas, guaxinins, entre outros) e o ciclo rural (que abrange bovinos, equinos, caprinos e outros animais de interesse econômico), conforme, figura abaixo (BRASIL, 2022).



Dados epidemiológicos globais: A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima mais de 1 milhão de mortes em humanos nos 67 países endêmicos de raiva entre 2020 e 2035 (WHO, 2019). A grande maioria dessas mortes (mais de 95%) ocorre em países de baixa e média renda, onde o controle da doença é mais desafiador devido à falta de recursos e infraestrutura adequada para prevenção e tratamento. Apesar de a profilaxia pós-exposição evitar aproximadamente 56000 mortes anualmente (DUARTE, 2021; WHO, 2019).

Dados epidemiológicos no Brasil: Desde a década de 1990 vem sendo relatado a mudança epidemiológica dos vírus da raiva circulantes no Brasil. Os estudos têm mostrado que as cepas de vírus de morcego estão presentes nos animais terrestres diagnosticados com raiva (QUEIROZ *et al.*, 2012) confirmando a necessidade de adoção de novas estratégias de controle.

Em 2015, no Brasil foi registrado o último caso de raiva humana transmitida por cão. Foram registrados 11 casos de raiva humana em 2018, com letalidade de 100%, destes 90,9% relacionados a um surto no Pará. Neste surto, com relação à faixa etária 81,8% foram em menores de 18 anos, e em todos os casos o animal agressor foi o morcego (BRASIL, 2023).

Em 2017, houve um surto de raiva humana causada por morcegos três pessoas foram atingidas: duas delas não fizeram uso de profilaxia antirrábica e evoluíram a óbito; no terceiro caso, fez-se uso de soro antirrábico e três doses de vacina — aproximadamente 90 dias após a exposição, o paciente foi submetido ao Protocolo de Recife e sobreviveu, porém, com sequelas neurológicas severas (LEDESMA, 2020).

Em 2020 e 2022 foram 1 e 4 casos respectivamente, ambos por morcegos (BRASIL, 2023). As crianças e adolescentes são o grupo mais atingido, inclusive por animais silvestres.

Com relação à notificação de casos predominou a região Nordeste (N=102; 55,0%), e Norte (N=66; 34%); o maior número de casos estão distribuídos nos estados do: Maranhão (N=55; 30,0%), Pará (N=45; 24%) e Ceará (N=17; 9,0%); (VARGAS; ROMANO; MERCHÁN-HAMANN, 2019).

Foram notificados 4.128.364 atendimentos antirrábicos humanos entre 2014 e 2019, no Brasil, sendo 97,7% (n = 4.033.098) de profilaxia pós-exposição e 2,3% (n = 95.266) de profilaxia pré-exposição. As notificações de profilaxia pós-exposição apresentaram, em média, 672.183 (DP: ±41.238,3) notificações ao ano. Observou-se um aumento de 11,0% no número de notificações, entre 2014 (n = 645.335) e 2019 (n = 716.455) (ESTIMA *et al.*; 2022).

Quanto ao perfil sociodemográfico dos atendidos, a maioria era do sexo masculino (n = 2.111.369; 52,4%), na faixa etária de 1 a 19 anos (n = 1.368.486; 33,9%), de raça/cor da pele parda (n = 1.604.912; 46,5%) ou branca (n = 1.575.682; 45,7%), e com nível de escolaridade fundamental II (n = 711.513; 34,5%) (ESTIMA *et al.*, 2022).

No HDT-UFT dos atendimentos antirrábicos notificados entre 2019 e 2022 em menores de 15 anos (N=1.221), houve predomínio dos provocados por cães (N= 1109; 90,85%), sendo os demais por gatos (N=108; 8,84%), morcegos (N=03; 0,25%) e porco (N=1; 0,081%). Os atendimentos antirrábicos no gênero masculino foram preponderantes (N=719; 58,9%) em relação ao feminino (N=502; 41,1%), (NHE, 2022). Estes resultados são consistentes e convergem com os achados de DUARTE *et al.*, (2021), em seu estudo sobre o mesmo tema.

## **FISIOPATOLOGIA**

A raiva afeta o sistema nervoso central e é causada pelo vírus pertencente ao gênero *Lyssavirus*, família *Rhabdoviridae*. A transmissão para humanos geralmente ocorre através da mordida ou arranhão de um animal infectado, sendo cães e morcegos os principais transmissores da doença. Sua fisiopatologia pode ser organizada de forma didática, em três etapas:

### **ENTRADA DO VÍRUS E REPLICAÇÃO NOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS:**

Após a inoculação do vírus da raiva através da mordida ou arranhão, o vírus se replica no local de entrada. Células dendríticas e macrófagos são responsáveis pela captura e transporte do vírus para os gânglios linfáticos regionais, onde ocorre uma replicação lenta e limitada do vírus. Este período inicial de replicação pode durar dias a semanas, durante os quais o vírus pode permanecer localizado e escapar temporariamente da resposta imunológica do hospedeiro. (HEMACHUDHA *et al.*, 2002)

A replicação viral inicial nos gânglios linfáticos pode ser considerada uma fase subclínica da infecção, onde não há manifestação clínica aparente. No entanto, é um período crítico uma vez que permite o vírus se disseminar para outras partes do corpo e alcançar o sistema nervoso central.

### **PROPAGAÇÃO PARA O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO E CENTRAL:**

Após a replicação nos gânglios linfáticos, o vírus avança em direção ao sistema nervoso central, seguindo os axônios dos neurônios periféricos (HEMACHUDHA T. *et al.*, 2002).

À medida que o vírus avança ao longo das fibras nervosas, ele pode alcançar os neurônios motores e se espalhar para o sistema nervoso central, avançando ao longo dos axônios até alcançar os núcleos nervosos cranianos e a medula espinhal. A velocidade de propagação pode variar dependendo da distância entre o local de inoculação e o sistema nervoso central, bem como de fatores inerentes ao hospedeiro, como a resposta

imunológica e a expressão de receptores virais nos neurônios periféricos (LAFON M. *et al.*, 2005).

## **REPLICAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DISSEMINAÇÃO PERIFÉRICA**

Após atingir o sistema nervoso central, o vírus da raiva se replica de forma intensa, principalmente nos núcleos do tronco encefálico, especialmente no bulbo olfatório. A partir daí, o vírus se dissemina para outras regiões do cérebro, como o hipocampo e o tálamo. Estudos neuropatológicos demonstram que a replicação viral causa danos significativos aos neurônios e uma resposta inflamatória intensa no sistema nervoso central, levando à encefalite, que é responsável pelos sintomas clínicos característicos da raiva (WIRBLICH C. *et al.*, 2011).

Além do cérebro, o vírus pode se disseminar para outros órgãos e tecidos, como as glândulas salivares, pele, músculos, rins, pulmões e coração. O mecanismo exato de disseminação ainda não é completamente compreendido. A replicação viral intensa no sistema nervoso central e a propagação para outras partes do corpo resultam na liberação massiva de partículas virais, o que leva à contaminação de saliva, pele e outros fluidos corpóreos, tornando o paciente altamente contagioso e transmitindo a doença para outros hospedeiros suscetíveis (VÁZQUEZ-MORÓN S. *et al.*, 2013).

## **APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Os sintomas da raiva são divididos em: sintomas prodrômicos; raiva clínica (raiva encefálica ou paralítica); coma e óbito (BROWN, 2023; BRASIL, 2022).

A fase prodrômica pode durar de 2 a 10 dias, caracteriza-se por sintomas inespecíficos como: febre, cefaleia, tontura, mal-estar geral, por vezes adenopatias dolorosas, náuseas, dor de garganta, anorexia, irritabilidade, inquietude, alteração do nível de consciência, assim como alterações oftalmológicas como diplopia, nistagmo, visão turva e estrabismo (VERONESI; FOCACCIA, 2015; BRASIL, 2022), fezes sanguinolentas e até mesmo hemorragia digestiva. Próximo a região da

mordedura, pode ocorrer linfadenopatia dolorosa, assim como hiperestesia e parestesia no trajeto do nervo. Associado aos sintomas de orofaringe, o paciente começa a evitar ingestão de líquidos, o que inicia um quadro de desidratação, além disso, não consegue engolir a própria saliva, que piora o quadro de desidratação.

A raiva clínica pode evoluir para duas formas principais, a primeira e principal, cerca de 80% dos casos, é a raiva encefálica, que se caracteriza por sintomas como febre, hidrofobia, espasmos laríngeos e hiperatividade, que acabam evoluindo para paralisia, coma e morte. A hidrofobia é a característica mais clássica da raiva, ocorrendo em 33 a 50% dos pacientes. Nessa situação, ocorre repentinamente um terror avassalador de água baseado em espasmos involuntários dos músculos faríngeos durante as tentativas de beber líquido. Com a evolução da doença, até mesmo a visão ou menção a água pode desencadear espasmos involuntários. Além disso, outro sintoma patognomônico, mesmo que menos frequente, é a aerofobia, que se apresenta por espasmos inspiratórios involuntários que são desencadeados ao sentir uma corrente de ar. Os espasmos involuntários podem levar a aspiração, tosse, engasgo, até mesmo quadros graves como asfixia e parada respiratória (BROWN, 2023).

Como acomete o sistema nervoso central, poderá ocasionar ansiedade, nervosismo, insônia, apreensão, agitação, agressividade. Devido à instabilidade autonômica, sinais de hiperativação como hipersalivação, lacrimejamento, sudorese e dilatação das pupilas são frequentes. Taquicardia e arritmias cardíacas são comuns e relacionam-se à miocardite por lesão viral direta. Pode ser observado sintomas de excitação generalizada ou hiperexcitabilidade associados a desorientação, consciência flutuante, alucinações visuais e auditiva. Alternam-se períodos agressivos e maníacos seguidos de períodos de calma. A contração do músculo facial, que leva o paciente a apresentar caretas, o pescoço e as costas podem ficar hiperextendidos, com espasticidade muscular, referido como opistótono (BROWN, 2023). A evolução para o coma causa paralisia flácida com arreflexia generalizada (BROWN, 2023).

Na raiva paralítica, que se observa em até 20% dos casos, surge paralisia ascendente, que pode imitar a síndrome de Guillain-Barré. Nessa forma de raiva há pouca evidência cerebral até o fim do curso da doença.

Geralmente, a paralisia se inicia no membro mordido e depois se espalha de forma simétrica ou assimétrica. Ao exame físico, constata-se fasciculações, os reflexos tendinosos profundos e plantares são perdidos. Além disso, a cefaleia e dor nos músculos afetados podem aparecer. Hidrofobia é incomum nesse quadro. Conforme a paralisia ascende, surge uma paraplegia densa que leva a perda do tônus esfínteriano, paralisia dos músculos da deglutição e da respiração, o que leva o paciente à morte (BROWN, 2023).

Em relação às complicações da raiva humana, geralmente, o óbito ocorre após duas semanas do início do coma; está relacionado a asfixia e parada respiratória secundária a espasmos musculares ou convulsões generalizadas descontroladas na raiva encefálica ou paralisia respiratória na raiva parálitica. Outras complicações podem ser observadas como arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular, bradicardia sinusal e parada sinusal (BROWN, 2023).

Os exames laboratoriais de rotina apresentam um padrão inespecífico, pode-se observar, frequentemente, leucocitose periférica. Quanto ao líquido cefalorraquidiano, pode haver pleocitose linfocítica (média de 60 células/microL), além disso, proteína é elevada, mas inferior a 100mg/dL, com uma concentração normal de glicose (BROWN, 2023). Na tomografia, na fase inicial da doença, não há alteração. No entanto, em estágios posteriores, o edema cerebral pode ser observado. A ressonância magnética pode mostrar áreas de aumento da sinalização T2 no hipocampo, hipotálamo e tronco cerebral (BROWN, 2023).

## **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**

A fase prodrômica pode ser confundida por diversos distúrbios, assim como uma doença viral inespecífica, bacteremia ou meningite, visto que é uma fase composta por sinais e sintomas inespecíficos. Para diagnosticar verdadeiramente depende se ao paciente irá evoluir para a raiva encefálica ou para raiva parálitica (BROWN, 2023). Dessa forma, pensando em outras causas de rigidez muscular, pode-se incluir como diagnóstico diferencial: tétano, intoxicação por mercúrio, Botulismo, encefalites virais. A raiva parálitica pode ser confundida com a síndrome de Guillain-Barré, poliomielite, infecção pelo vírus do Nilo ocidental e

mielite transversa aguda. Diferentemente da raiva, na poliomielite não estão presentes distúrbios sensoriais e a febre geralmente não persiste com início da paralisia (BROWN, 2023).

## **ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

No ano de 2004, nos Estados Unidos, surgiu o primeiro registo na literatura sobre a cura da raiva em paciente não imunizado pela vacina. Nesse caso foi utilizado um tratamento baseado em uso de antivirais e sedação profunda, o qual foi chamado de Protocolo de Milwaukee. Entretanto, no Brasil, apenas em 2008, houve a primeira cura de raiva humana. Um protocolo semelhante ao norte-americano salvou a vida de um jovem de 15 anos no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, da Universidade de Pernambuco, em Recife-PE. Diante disso, o Ministério da Saúde, em 2011, elaborou o primeiro protocolo brasileiro de tratamento para raiva humana baseado no Protocolo de Milwaukee, chamado de Protocolo de Tratamento da Raiva Humana no Brasil (BRASIL, 2011).

Esse protocolo pode ser aplicado frente a casos confirmados da doença, sob orientação da Secretaria de Vigilância Sanitária e Ministério da Saúde. Contudo, é importante destacar que há critérios de inclusão e exclusão. Suspeita clínica de raiva, vínculo epidemiológico e profilaxia de raiva humana inadequada constituem os critérios de inclusão. Enquanto, ausência de história de febre, história de doença superior a 14 dias, ausência de vínculo epidemiológico, profilaxia de raiva humana pós-exposição completa e em tempo oportuno, confirmada outra doença e paciente com doença associada grave ou incurável, ou com sequela neurológica prévia limitante, ou que o investimento terapêutico seja contraindicado, são os critérios de exclusão (BRASIL, 2011; BRASIL, 2021).

Pacientes com suspeita clínica devem ser isolados de contato e assistidos antes mesmos da confirmação. Ressalta-se que o paciente seja tratado em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), bem como, a notificação imediata do caso para o Serviço de Vigilância Epidemiológica (SES), Ministério da Saúde no Distrito Federal e Instituto Pauster em São Paulo. Assim, que o diagnóstico for confirmado, exames sequenciais

devem ser feitos e, conforme o resultado, condutas específicas adotadas. Ademais, a monitorização deve ser constante e o tratamento das complicações deve ser precoce (BRASIL, 2011).

Para explicar acerca dos exames e condutas, devem ser solicitados exames laboratoriais e as alterações encontradas devem ser corrigidas. Além disso, a dosagem líquórica de tetrahydrobiopterina (BH4) deve ser realizada, se for constatada redução, a substância deve ser reposta. A dosagem de anticorpos em soro e em líquido cefalorraquidiano (LCR) também deve ser feita. Se o resultado no LCR for menor que 3 UI/ml a sedação deve ser mantida e a dosagem deve ser repetida semanalmente, se for de 3 a 5 UI/ml a sedação deve ser suspensa, se for maior ou igual a 10 UI/ml ou elevação rápida a dosagem deve ser mantida semanalmente. Se 3 amostras de RT-PCR na saliva forem negativas, o paciente pode ser retirado do isolamento. Por fim, exames de imagem devem ser feitos para avaliar complicações ou outro diagnóstico (BRASIL, 2011).

## **PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO**

Em caso de possível exposição ao vírus da raiva, o ferimento deve ser lavado imediatamente com água corrente abundante e sabão em todos os casos. Recomenda-se a utilização substância antisséptica, como o polivinilpirrolidona-iodo, povidine e digluconato de clorexidina ou álcool-iodado (BRASIL, 2014).

A fim de definir a conduta para a profilaxia pós-exposição, duas variáveis devem ser consideradas, o tipo de exposição e o animal envolvido no acidente. No que tange o tipo de exposição, são considerados acidentes leves: ferimentos superficiais, pequenos, únicos, em tronco e membros, exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés e lambedura de pele com lesões superficiais.

Enquanto os acidentes graves são 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 mucosa; lambedura de pele onde já existe lesão grave; ferimento profundo causado por unha de animais e ferimento por morcego. Há ainda o contato indireto, o qual se caracteriza por tocar ou dar de comer

para animais, lambedura de pele íntegra e contato em pele íntegra com secreções ou excreções animais (BRASIL, 2014; BRASIL, 2022).

A profilaxia pode ser feita com vacina ou com o soro, soro antirrábico (SAR) ou imunoglobulina antirrábica humana (IGHAR), a depender das características da lesão e do tipo de animal envolvido no acidente. O SAR é uma solução concentrada e purificada de anticorpos obtidos a partir do soro de equino imunizados com antígenos rábicos. Já a IGHAR é uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada a partir de hemoderivados de seres humanos imunizados com antígeno rábico. Ela é um produto mais seguro que o SAR, mas possui alto custo e baixa disponibilidade (BRASIL, 2014).

São aplicadas quatro doses da vacina, nos dias 0, 3, 7 e 14, via intradérmica ou via intramuscular. Já o soro será administrado no dia 0. Caso não esteja disponível, deve ser administrado o mais rápido possível até o 7º dia após a aplicação da 1ª dose de vacina. Infiltrar o volume total ou o máximo possível, dentro ou ao redor das lesões. O restante ser aplicado via IM, respeitando o volume máximo de cada grupo muscular mais próximo da lesão (BRASIL, 2022).

A seguir, no quadro, encontra-se a conduta adequada para cada situação.

**Quadro I:** Profilaxia pós-exposição de raiva

Tipo de exposição	Animal agressor				
	Cão ou gato		Mamíferos domésticos de interesse econômico	Mamíferos silvestres	Morcegos
	Animal passível de observação por 10 dias e sem sinais sugestivos de raiva	Animal não passível de observação por 10 dias ou com sinais sugestivos de raiva			
<b>Contato indireto</b>	Lavar com água e sabão.	Lavar com água e sabão.	Lavar com água e sabão.	Lavar com água e sabão	Profilaxia com vacina e

<b>Leve</b>	Se o animal permanecer vivo e saudável, em 10 dias, não iniciar a profilaxia. Se o animal morrer, desaparecer ou apresentar sinais de raiva, em 10 dias, indicar a vacina.	Iniciar profilaxia com vacina.	Iniciar profilaxia com vacina.	Iniciar profilaxia com vacina e soro (SAR ou IGHAR).	soro (SAR ou IGHAR).
<b>Grave</b>	Se o animal permanecer vivo e saudável, em 10 dias, não iniciar a profilaxia. Se o animal morrer, desaparecer ou apresentar sinais de raiva, em 10 dias, indicar a vacina e soro (SAR ou IGHAR).	Iniciar profilaxia com vacina e soro (SAR ou IGHAR).	Iniciar profilaxia com vacina e soro (SAR ou IGHAR).		

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

Pessoas que fizeram a profilaxia pré-exposição com comprovação sorológica, caso entre em contato com o vírus, devem fazer a profilaxia apenas com duas doses da vacina, uma no dia 0 e outra no dia 3. O soro nesses casos não é indicado (BRASIL, 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da redução na sua ocorrência observada nos últimos anos, a raiva humana continua sendo um problema de saúde pública pela altíssima gravidade do seu acometimento, além do alto custo na assistência, profilaxia e controle da doença. Por isso, é importante que os profissionais que atuam nos serviços de atendimento de profilaxia da raiva humana, tenham conhecimento e domínio sobre o assunto.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Gov.br, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Gov.br, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Profilaxia da Raiva Humana. Gov.br, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento da Raiva Humana no Brasil. Gov.br, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete do Ministro. **Raiva Humana**. Brasília, 2023.
- BROWN, C. M. Clinical manifestations and diagnosis of rabies - UpToDate. 2023.
- DUARTE, Naylê Francelino Holanda et al . Epidemiology of human rabies in the state of Ceará, Brazil, 1970 to 2019. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 30, n. 1, e2020354, 2021 . Available from <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742021000100024&lng=en&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000100024&lng=en&nrm=iso)>. access on 15 Sept. 2023. Epub Mar 05, 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742021000100010>. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742021000100024&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000100024&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 17 jul. 2023.
- ESTIMA, Nathalie Mendes; WADA, Marcelo Yoshito; ROCHA, Silene Manrique; MORAES, Débora Sicchieroll; OHARA, Patrícia Miyuki; VARGAS, Alexandre; ASSIS, Dalva Maria DE. **Descrição das notificações de atendimento antirrábico humano para**

**profilaxia pós-exposição no Brasil, 2014-2019**; Epidemiologia. serv. saúde ; 31(2): e2021627, 2022.

Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):498-513. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70038-3. PMID: 23602163.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602163/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

Jane Ling MY, Halim AFNA, Ahmad D, Ramly N, Hassan MR, Syed Abdul Rahim SS, Saffree Jeffree M, Omar A, Hidrus A. Rabies in Southeast Asia: a systematic review of its incidence, risk factors and mortality. *BMJ Open.* 2023 May 10;13(5):e066587. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066587. PMID: 37164462; PMCID: PMC10173986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37164462/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

LEDESMA, Leandro Augusto. **Revisão sistemática dos casos de Raiva no Brasil durante o período de 2001 a 2018 Estudo comparativo dos Protocolos de Milwaukee e do protocolo de Recife e suas aplicações.** Dissertação (mestrado); 97p. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2020.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de estado de saúde. **Boletim epidemiológico raiva 2019 a 2021.** Mato grosso do Sul, BR: Secretaria de estado de saúde, 2022.

Queiroz Luzia Helena, et al. Raiva no sudeste do Brasil: uma mudança no padrão epidemiológico. *Arco Virol.* 2012 janeiro;157(1):93-105. DOI 10.1007/s00705-011-1146-1. Epub 2011 28 de outubro. PMID: 22033596. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Dnb8SZZdjndC7pqmryLTQBR/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

Naoto Ito, Mutsuyo Takayama-Ito, Kentaro Yamada, Junji Hosokawa, Makoto Sugiyama, and Nobuyuki Minamoto. Improved Recovery of Rabies Virus from Cloned cDNA Using a Vaccinia Virus-Free Reverse Genetics System. *Microbiologia e Imunologia.* 2003;47(9):613-617. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1348-0421.2003.tb03424.x>. acesso em: 20 jul. 2023.

Taylor, E; George, K; Johnson, E; Whitelegg, H; Prada, JM; Horton, DL. Quantifying the interconnectedness between poverty, health access, and rabies mortality. *PLoS Negl Trop Dis* ; 17(4): e0011204, 2023.

VARGAS, Alexander; ROMANO, Alessandro Pecego Martins; MERCCHÁN-HAMANN, Edgar. **Human rabies in Brazil: a descriptive study, 2000-2017.** *Epidemiol Serv Saúde* ; 28(2): e2018275, 2019 06 27.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 5.ed. [s.l: s.n. WADA, Marcelo Yoshito; ROCHA, Silene Manrique; MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira. Situação da Raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 20, n. 4, p. 509-518, dic. 2011. Disponible en <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742011000400010&lng=es&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400010&lng=es&nrm=iso)>. acceso en 15 ago 2023. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400010>.

WHO, Rabies Modelling Consortium. The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):102-111.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **WHO expert consultation on rabies: third report.** Geneva: Word Health Organization; 2018.



## RUBÉOLA

Márcio Miranda Brito

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/3276705376323662>  
<https://orcid.org/0000-0002-6417-1744>

Ana Caroline Lemos de Andrade

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/2265572981913246>  
<https://orcid.org/0009-0008-0282-7569>

Claudenor Pereira dos Santos

Hospital de Doenças Tropicais da universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0476167450116305>  
<https://orcid.org/0009-0007-8839-5682>

Mônica Oliveira Silva Barbosa

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/9324277842637224>  
<https://orcid.org/0000-0003-4748-6055>

Samanta Cunha Mesquita

Hospital de Doenças Tropicais da universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2962575027672417>  
<https://orcid.org/0009-0008-5532-8931>

Wathyson Alex de Mendonça Santos

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/0476167450116305>  
<https://orcid.org/0000-0001-6355-3540>

**RESUMO:** A rubéola é caracterizada como uma infecção viral, de caráter benigno que acomete crianças e adultos. Neste artigo são mostradas as características da doença tais como sua forma de contágio, tratamento e etiologia. A metodologia empregada é revisão de literatura integrativa. De acordo com as inserções acerca da doença pode-se concluir que não há um tratamento específico para rubéola, ademais é importante o diagnóstico

diferencial de outras doenças exantemáticas para defini-la. Com avanços das vacinas houve o controle e erradicação da rubéola em diversos países do mundo, especialmente no Brasil. Entretanto, essa patologia ainda é uma preocupação de saúde pública quando se trata de gestantes infectadas, devido ao risco de complicações graves para o feto, como a síndrome da rubéola congênita. Palavras-chave: Rubéola, H.D.T - U.F.T, Sinais e Sintomas, Epidemiologia.

**ABSTRACT:** Rubella is characterized as a benign viral infection that affects children and adults. This article shows the characteristics of the disease such as how it is transmitted, treatment and etiology. The methodology used is an integrative literature review. According to the insertions about the disease, it can be concluded that there is no specific treatment for rubella, in addition, the differential diagnosis of other exanthematic diseases is important to define it. With advances in vaccines, there was control and eradication of rubella in several countries around the world, especially in Brazil. However, this pathology is still a public health concern when it comes to infected pregnant women, due to the risk of serious complications for the fetus, such as congenital rubella syndrome. Keywords: Rubella, H.D.T - U.F.T, Signs and Symptoms, Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

A rubéola, também conhecida como “sarampo alemão”, é uma afecção de origem viral, contagiosa, que normalmente instaura-se com um quadro de febre baixa e linfadenopatia, seguida pelo surgimento de uma erupção maculopapular eritematosa generalizada (LEONOR; MENEZ, 2022; LEUNG; HON; LEONG, 2019; DIAS; MITRE, 2009). Trata-se de uma doença autolimitada e de evolução benigna que acomete primordialmente crianças e adultos jovens, durante a primavera, sendo comum em centros urbanos (LIMA *et al.*, 2019; ENGLEITNER; MOREIRA, 2008).

A principal preocupação relacionada ao vírus da rubéola, remete ao acometimento de gestantes, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, devido a capacidade que o vírus possui de atravessar a barreira placentária, ocasionando a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), e por conseguinte levando a efeitos graves sobre o feto, como malformações e alterações neurológicas, podendo, até mesmo, levar a óbito fetal (LIMA *et al.*, 2019).

Conceitualmente, a SRC refere-se a uma condição clínica resultante da infecção do feto pelo vírus da rubéola, manifestando-se por uma combinação de sinais e sintomas. À medida que a infecção ocorre em estágios gestacionais mais avançados, o risco de anomalias fetais diminui significativamente, no entanto, estudos demonstram ainda ser possível ocorrer lesões inflamatórias e degenerativas no feto, principalmente no sistema nervoso central e em órgãos como coração, fígado e pulmão (COSTA *et al.*, 2013).

Dessa forma, a rubéola é vista como uma doença de interesse no âmbito de saúde pública em decorrência, principalmente, de suas complicações relacionadas a sua ação teratogênica na ocorrência da SRC, embora, cada vez mais rara em nosso meio em decorrência da efetividade dos programas de vacinação (SBP, 2022)

## **EPIDEMIOLOGIA**

No contexto mundial, antes de 1969, a Rubéola era considerada uma doença endêmica em diversas partes do mundo, em decorrência da inexistência de meios efetivos para o seu devido controle epidemiológico, entretanto, com o advento da vacina de vírus atenuado em 1969, o cenário mudou, e os casos de rubéola passaram a reduzir, tornando-se cada vez mais raros (LEUNG; HON; LEONG, 2019).

Atualmente, nos países desenvolvidos, os casos se restringem primordialmente aos advindos de outras localidades, no qual a rubéola ainda não está controlada. É importante, portanto, ratificar que apesar da descoberta da vacina, a rubéola continua ocorrendo em diversos países, especialmente naqueles desprovidos de um sistema de vacinação adequado (LEUNG; HON; LEONG, 2019). Estimativas sugerem que a incidência mundial da SRC seja ainda de aproximadamente 100 mil novos casos por ano (LIMA *et al.*, 2019).

No Brasil, até 1980, a rubéola não era considerada uma doença de interesse público, em decorrência da inexistência de um programa de vigilância para agravos que evidenciasse de forma clara o número de casos ocorridos no país. Então em 1996, com a instituição da notificação compulsória para os casos de rubéola e SRC, a doença passou a ser melhor documentada do ponto de vista epidemiológico. Entretanto,

apesar desse avanço, o monitoramento dos casos tornou-se de fato mais efetivo apenas em 1999, com a implementação da vigilância epidemiológica integrada para o sarampo e rubéola, que instituiu a utilização regular da vacina tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola (LIMA *et al.*, 2019; BRASIL, 2021; BRASIL, 2022a).

Segundo o Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan), entre os anos de 2001 a 2006 foram confirmados 195 casos de SRC no país, destes aproximadamente 50% eram procedentes dos estados do Acre e de São Paulo, ocorridos durante o surto da doença em 2001. Para reduzir essa ascensão de novos casos, diversas medidas de controle foram tomadas, como a vacinação de bloqueio e a adoção de campanhas que incentivaram a vacinação de mulheres em idade fértil (LIMA *et al.*, 2019).

Segundo dados do Ministério da Saúde, com a intensificação da vigilância epidemiológica e com a implementação das medidas de controle, foi observada uma redução significativa de 273,6% nos casos de rubéola em 2008, em comparação ao ano anterior. Essa tendência continuou permitindo que o Brasil gradualmente eliminasse a rubéola de seu meio (BRASIL, 2022).

No Brasil, entre os anos de 2010 e 2020, não foram registrados novos casos de rubéola e da SRC. O último caso confirmado de rubéola foi documentado em dezembro de 2008, no estado de São Paulo, enquanto o último caso confirmado de SRC ocorreu em junho de 2009, no estado de Alagoas. Estes casos foram atribuídos a mães que se infectaram durante o ano anterior. Após essas ocorrências, vários casos foram notificados, mas todos foram considerados encerrados com base em critérios laboratoriais ou por meio do vínculo epidemiológico (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022a).

Dessa forma, em decorrência de todos esses avanços no combate à doença, no dia 23 de abril de 2015 o Brasil recebeu do Comitê Internacional de Experts um documento que verifica e comprova a eliminação da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita no país. No mesmo ano, a Organização Pan-Americana da Saúde declarou oficialmente que as regiões das Américas se encontram livres da contaminação pelo vírus da rubéola (LEUNG; HON; LEONG, 2019; BRASIL, 2022a).

Em relação ao perfil epidemiológico da doença, sabe-se que ela acomete na mesma proporção meninos e meninas na faixa pediátrica, com desvio para o público feminino na faixa etária adulta (LEUNG; HON; LEONG, 2019). É uma doença que atinge primariamente crianças entre 5 a 14 anos da população não vacinada, com desvio de pico para adolescentes e adultos jovens, naqueles em que a vacinação foi devidamente realizada na infância. Segundo dados do ministério da Saúde em 2007, a faixa etária mais acometida em ambo os sexos foi a de 20 a 29 anos, com 52% dos casos, seguido da faixa etária entre 30 e 39 anos, com 18,4 % dos casos, e daqueles entre 12 a 19 anos que correspondiam a 11,5% dos casos confirmados (COSTA *et al.*, 2013).

Por fim, é importante ressaltar que entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da rubéola destacam-se indivíduos parcialmente vacinados ou não vacinados, exposição a pessoas infectadas, imunodeficiência e viagens a áreas ainda endêmicas no globo (LEUNG; HON; LEONG, 2019).

## **ETIOLOGIA**

O agente causador da rubéola é classificado como um togavírus, pertencente ao gênero *Rubivirus* e a família *Togaviridae*. É um vírus de ácido ribonucléico (RNA), envelopado, fita simples e de sentido positivo, que apresenta apenas um tipo antigênico. Seu genoma viral é capaz de sintetizar três proteínas estruturais (C, E1 e E2) e duas proteínas não estruturais (p90 e p150), sendo as primeiras importantes para caracterizar a virulência do patógeno, e as demais para regular os processos transcricionais e replicacionais que ocorrem no interior das células hospedeiras. Trata-se de um vírus sensível a agentes químicos como o calor (temperatura >56°C), luz ultravioleta e extremos de pH (pH <6,8 ou >8,1) (LEONOR; MENEZ, 2022; LEUNG; HON; LEONG, 2019; LIMA *et al.*, 2019).

O ser humano é o único reservatório conhecido para o togavírus (LEONOR *et al.*, 2022). Portanto sua via de contaminação é dada principalmente pela inalação direta de secreções respiratórias em formas de aerossóis de indivíduos infectados, por pessoas previamente hígidas, podendo a infecção, inclusive, se apresentar em estágios subclínicos. Seu

período de incubação pode variar entre 14 a 21 dias, tendo média de 17 dias. É importante salientar que o momento de maior transmissibilidade ocorre cerca de sete dias antes, e sete dias após o aparecimento do exantema típico da doença (LEUNG; HON; LEONG, 2019; LIMA *et al.*, 2019; DIAS; MITRE, 2009).

## **FISIOPATOLOGIA**

Ao ser inalado, o togavírus consegue infectar as células do epitélio respiratório superior. Esse mecanismo ocorre intermediado por glicoproteínas do envelope viral, que permitem a ligação e a endocitose do material genético para dentro da célula hospedeira. Em pouco tempo, o capsídeo adentra o citoplasma celular e dá início aos processos transcricionais e replicacionais, que posteriormente serão os responsáveis pela instauração do quadro de viremia no paciente. Estima-se que todo esse processo (desde a inoculação até a viremia) ocorra entre 5 a 7 dias (LEUNG; HON; LEONG, 2019; LIMA *et al.*, 2019).

Ao atingir a circulação sanguínea, o vírus consegue se disseminar para diversas estruturas orgânicas, como linfonodos, pele, e em mulheres grávidas, para a placenta. A erupção maculopapular aparece em torno de 2 a 8 dias após o início da viremia, e desaparece cerca de 3 dias depois, em paralelo ao aparecimento da resposta imune humoral. É importante evidenciar que a imunidade adquirida, seja ela após a recuperação do quadro infeccioso natural ou por vacinação, é vitalícia, embora já se tenha relatos na literatura de reinfecção por rubéola (LEONOR; MENEZ, 2022; LEUNG; HON; LEONG, 2019; ENGLEITNER; MOREIRA, 2008).

Na SRC a infecção do concepto ocorre por via transplacentária, na fase de viremia materna. A patogênese é multifatorial e não está muito bem esclarecida, sabe-se que ela é resultante de inúmeros processos inflamatórios, incluindo necrose epitelial das vilosidades coriônica, apoptose por dano celular direto, interrupção do processo mitótico que restringe o desenvolvimento adequado das células precursoras e dano citopático às células endoteliais que leva à isquemia de órgãos em desenvolvimento (LEONOR; MENEZ, 2022; LEUNG; HON; LEONG, 2019).

É importante salientar que infecção materna não é sinônimo de SRC, visto que nem sempre a contaminação vertical ocorrerá (LEUNG; HON; LEONG, 2019). Entretanto, é necessário se atentar ao aparecimento do quadro, visto que a transmissão materno-fetal é frequente (50%) principalmente nos estágios iniciais da gravidez (SBP, 2022). Sabe-se que o risco de infecção do concepto é diretamente influenciado pela idade gestacional durante a infecção materna primária (COSTA *et al.*, 2013). Estima-se que durante o primeiro trimestre de gestação (12 primeiras semanas) o risco de transmissão seja próximo dos 90%, havendo um decréscimo entre a décima segunda e vigésima oitava semana, e nova ascensão próximo ao final da gestação, chegando a um risco em torno de 100% (LIMA *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2013).

O risco teratogênico diminui com o decorrer da gestação, uma vez que ocorre a transferência passiva de anticorpos maternos e o amadurecimento da resposta imunológica fetal (LEUNG; HON; LEONG, 2019). Após o nascimento, as crianças com infecção congênita são consideradas infectantes até o período de 1 ano (SBP, 2022). Atuam como reservatório viral, podendo excretar o vírus em secreções nasofaríngeas, no sangue e na urina, por longos períodos. O vírus pode ser encontrado em até 80% das crianças no primeiro mês, 62% até o quarto mês, 33% entre o quinto e oitavo mês, e em 11% entre nove e doze meses, após esse período apenas 3% seguem com a infecção no segundo ano de vida (LEUNG; HON; LEONG, 2019; COSTA *et al.*, 2013; ENGLEITNER; MOREIRA, 2008).

O vírus da rubéola, apresenta tropismo por tecidos amplamente vascularizados e tecidos derivados da ectoderme do disco embrionário, como o sistema nervoso central (SNC), assim, quando a infecção ocorre de forma precoce, ela pode causar vasculite generalizada, com aumento da morbimortalidade fetal e abortos (LEONOR; MENEZ, 2022; LIMA *et al.*, 2019).

Portanto, no primeiro trimestre da gestação, há um risco significativo de óbito fetal e de desenvolvimento inadequado do feto, resultando em uma variedade de alterações estruturais orgânicas, que afetam principalmente o sistema cardíaco, ocular e auditivo. Como consequência ocorre a manifestação da tríade clássica da rubéola congênita, caracterizada por anomalias cardíacas, catarata e perda

auditiva. Embora esses achados não sejam patognomônicos, eles indicam a possibilidade de infecção vertical pelo vírus da rubéola durante o período gestacional (LEONOR; MENEZ, 2022; LIMA *et al.*, 2019).

## **CLASSIFICAÇÃO**

A classificação da rubéola se dá de acordo com alguns fatores, como a idade em que a doença se manifesta ou de acordo com complicações associadas, mas a classificação mais utilizada é em rubéola congênita ou rubéola adquirida. A rubéola congênita ocorre a partir da transmissão da doença de uma gestante infectada para o feto e possui maior relevância clínica por conta das consequências do acometimento fetal. Na rubéola adquirida, a infecção ocorre após o nascimento, sendo mais comum que ocorra ainda na infância (COSTA *et al.*, 2013).

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

A sintomatologia da rubéola costuma variar de indivíduo para indivíduo, sendo que ela pode se apresentar de forma assintomática e, quando sintomática, costuma apresentar sintomas mais leves que os da forma congênita, podendo apresentar um quadro caracterizado por febre, geralmente baixa, exantema maculopapular, que costuma iniciar na face e ter progressão cefalocaudal, linfonodomegalia cervical, mialgia, dores articulares e cefaleia. Tais sinais e sintomas costumam aparecer, em média, 15 dias após a infecção e maiores complicações são raras, mas ao ocorrer, costumam se apresentar por meio de encefalite, artrite e púrpura trombocitopênica. A prevenção por meio de imunização é a forma mais eficaz para se prevenir essa forma de rubéola.

A Síndrome da Rubéola Congênita costuma ter alta morbidade fetal quando a infecção se dá durante o primeiro trimestre gestacional, podendo evoluir com vasculite generalizada. A síndrome aumenta a possibilidade de abortos e malformações no recém-nascido, podendo causar surdez, cardiopatias, retinopatias, atraso no desenvolvimento e retardo mental (COSTA *et al.*, 2013)

## **DIAGNÓSTICO**

### **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

O diagnóstico clínico da doença baseia-se nos sinais e sintomas apresentados pelo indivíduo, caracterizados principalmente por exantema maculopapular, linfadenopatia retroauricular, occipital e/ou cervical e febre baixa. Em crianças o diagnóstico clínico é difícil, pois raramente observa-se o período prodrômico e geralmente costumam ser assintomáticas (LIMA *et al.*, 2019; SBP, 2022).

### **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Os exames laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico da rubéola. O isolamento do vírus em amostra coletada da nasofaringe ou urina, e os testes sorológicos para detecção das imunoglobulinas IGG e IGM são os testes laboratoriais mais utilizados para diagnóstico da doença (LIMA *et al.*, 2019; SBP, 2017).

O diagnóstico da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) pode ser definido pela infecção materna mediante a detecção de IGM em até 12 semanas ou RNA viral detectado em líquido amniótico pela Reação em Cadeia Polimerase, PCR (SBP, 2022).

As sorologias IGG e IGM podem ser realizadas na gestante e no recém-nascido, entretanto a IGG é ineficaz para a definição da Síndrome da Rubéola Congênita no recém-nascido, já que este ao nascer possui os anticorpos (IGG) maternos. Por outro lado, a detecção de IGM é crucial para o diagnóstico, pois, se positivo, este anticorpo não transpassa a membrana da placenta, indicando a presença da infecção (LIMA *et al.*, 2019; PETRAGLIA; SZTAJNBOK, 2020). Os anticorpos IGM podem ser identificados até os 3 meses de idade (SBP, 2022).

Nas situações em que o IGM do recém-nascido for reagente, faz-se necessário coleta de amostra de *swab* nasofaríngeo para detecção de genotipagem para isolamento viral. As sorologias IGG e IGM devem ser realizadas até 1 ano de idade, já que o quantitativo desses anticorpos tende a reduzir no decorrer dos anos (SBP, 2017).

Todos os casos suspeitos de rubéola devem ser submetidos ao exame sorológico dentro dos períodos definidos. A coleta de amostras da nasofaringe e orofaríngea e da urina deve ser feita, idealmente, no primeiro atendimento ao paciente com suspeita de rubéola (BRASIL, 2022a).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui as demais doenças exantemáticas que apresentam quadros febris e que são confundidas com a rubéola, podendo-se citar a Dengue, *Chikungunya*, Enteroviroses e Exantema súbito (*Herpes Virus 6*). Os aspectos epidemiológicos corroboram para diagnóstico definitivo da rubéola (BRASIL, 2022a).

Nos casos graves, a rubéola assemelha-se ao sarampo, havendo necessidade de diferenciá-la dessa, considerando especialmente o seu curso mais curto de evolução da doença e ausência do sinal de *Koplik* (SBP, 2017).

Na SRC, o diagnóstico diferencial inclui infecções congênitas por Sífilis, Varicela-Zóster, *Citomegalovírus* e *Toxoplasma Gondii*, entre outras (PETRAGLIA; SZTAJNBOK, 2020).

## COMPLICAÇÕES

A Rubéola apesar de ser considerada uma doença de baixa gravidade, esta torna-se preocupante e um problema de saúde pública, quando ocorre na gestação, devido ao elevado risco para desenvolvimento da SRC (LIMA *et al.*, 2019).

Dentre as principais complicações relacionadas a infecção congênita, destacam-se: abortos espontâneos, natimorto, e a SRC no recém-nascido, apresentando malformações congênitas, em especial, as cardiopatias (persistência do canal arterial e estenose pulmonar), catarata e surdez (SIQUEIRA, 2022; SILVA, 2022; LIMA *et al.*, 2019; SBP, 2017), sobretudo quando a infecção materna ocorre no 1º trimestre de gestação e até em 12 dias antes da concepção (BRASIL, 2022a).

Outras complicações decorrentes da infecção pelo vírus da rubéola são a encefalite pós-infecciosa, problemas reumáticos como artrite e artralgia, e manifestações hemorrágicas (BRASIL, 2022a).

## **TRATAMENTO**

No tratamento da doença adquirida, são indicadas as medicações de suporte, a depender do quadro, podendo ser assintomático em cerca de 50% dos casos (MUZUMDAR; ROTHE; GRANT-KELS, 2019; OSTRANDER; BALE, 2019). Podem ser utilizados antitérmicos e analgésicos para controle da febre, artralgia e/ou artrite, sendo estas últimas incomuns em crianças (LEUNG; HON; LEONG, 2019).

Relacionado à rubéola congênita, uma vez estabelecida não há tratamento específico (JAAN; RAJNIK, 2022). Desse modo, o tratamento é feito com base na sintomatologia e deve ser realizada uma avaliação direcionada para os órgãos comumente acometidos (MAWSON; CROFT, 2019).

Logo, com uma abordagem multidisciplinar é importante avaliar possíveis complicações associadas (EZIKE; ANG, 2022). Dentre elas, a surdez neurosensorial é a manifestação mais comum da síndrome, identificada por meio da triagem auditiva neonatal (TAN) por meio de emissões otoacústicas transientes (EOAT) e pesquisa de reflexo cócleo palpebral (RCP), no caso de resultado inconclusivo pode ser utilizado um exame adicional chamado potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) (BOTELHO et al., 2022).

A catarata congênita é outra complicação que pode estar associada à síndrome, sendo diagnosticada por meio do exame oftalmológico que consiste na avaliação da acuidade visual, biomicroscopia, avaliação do reflexo vermelho, fundoscopia e retinoscopia (BORGES, 2022).

Além dessas, as cardiopatias congênitas também estão bastante presentes, com a persistência do canal arterial sendo a mais comum e que pode vir a ser identificada pela triagem neonatal que consiste no teste do coraçãozinho associado ao exame físico e, caso necessário, sendo confirmada a condição por meio do ecocardiograma (AQUINO et al., 2020)

O acompanhamento da criança com SRC é essencial, tendo em vista as complicações tardias, em sua maioria as endocrinopatias, sendo a principal delas o Diabetes Melito Tipo I, que atinge cerca de 1/5 desse grupo na vida adulta, e as disfunções tireoidianas (OSTRANDER; BALE, 2019; VERONESI 2015).

## **PREVENÇÃO**

Apesar de não ter tratamento específico, a SRC é totalmente imunoprevenível desde o advento da vacina na década de 70, protegendo, de forma duradoura e quase permanente, mais de 90% dos indivíduos acima de um ano de idade com apenas uma dose (SHUKLA; MARAQA, 2022; WINTER; MOSS, 2022)

Segundo o Ministério da Saúde (MS), no Programa Nacional de Imunização (PNI) são preconizadas 2 doses da vacina contra a rubéola, sendo a primeira aos 12 meses com a tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola) e a outra dose aos 15 meses com a tetra viral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela) desde que tenha tomado a primeira dose com a tríplice (BRASIL, 2022b).

O Brasil recebeu em 2015 o certificado de erradicação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tendo em vista a eficácia do seu programa de vacinação nacional (SBP, 2022; NUNES, 2021).

## **PROGNÓSTICO**

A infecção adquirida geralmente é assintomática ou cursa com sintomas leves, apresentando um curso autolimitado, caracterizando um bom prognóstico (VERONESI, 2015). Tal evolução não é realidade para a infecção congênita pela rubéola ocorrida no primeiro trimestre de gestação, uma vez que pode ocorrer aborto espontâneo e o feto estar suscetível à malformações (SILVA et al., 2021). A sobrevida nessas situações vai depender da quantidade de órgãos afetados e da gravidade do acometimento (CAMEJO LEONOR; MENDEZ, 2023). Além disso, a possibilidade de complicações a longo prazo é grande, reduzindo assim a

expectativa de vida, principalmente quando há acometimento cardíaco (JAAN; RAJNIK, 2022)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destarte, com o avanço das vacinas houve o controle e erradicação da rubéola em diversos países do mundo, especialmente no Brasil. Entretanto, essa patologia ainda é uma preocupação de saúde pública quando se trata de gestantes infectadas, devido ao risco de complicações graves para o feto, como a síndrome da rubéola congênita, principalmente no primeiro trimestre quando ocorre a organogênese.

Desta forma, este estudo corrobora para pesquisas futuras sobre a rubéola dando subsídio para práticas clínicas baseadas em evidências na área da pediatria. A presente revisão de literatura aponta para necessidade de produções científicas atuais acerca dessa temática que ainda é escassa.

## REFERÊNCIAS

AQUINO, T. C. DE et al. Aumento da sobrevivência de pacientes com cardiopatias congênitas após assistência perinatal e neonatal adequada: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4797–e4797, 31 out. 2020.

BORGES, M. A. Panorama clínico-epidemiológico dos pacientes com catarata pediátrica no Brasil: uma revisão sistemática. **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**, 2022.

BOTELHO, J. B. L. et al. Follow-up of children diagnosed with deafness in a neonatal hearing screening program in Manaus. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 120–120, 7 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde (2022a). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5 ed., Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde (2023). **Rubéola**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/rubeola>. Acesso em: jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde (2023). **Síndrome da Rubéola Congênita**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sindrome-da-rubeola-congenita>. Acesso em: jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação** (2022b). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao>>. Acesso em: jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Saúde do estado do Tocantins (2021). **Síndrome da Rubéola Congênita**. Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.to.gov.br/saude/sindrome-da-rubeola-congenita>. Acesso em: jul. 2023.

BURNS, D. A. R. *et al.* **Tratado de pediatria: SBP, Volume I e II**. 4ª Edição. Barueri, SP: Manole, 2017.

CAMEJO LEONOR, M.; MENDEZ, M. D. **Rubella**. 2022 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644466/>>.

COSTA, Fernanda Alves Sousa et al. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Brasília, v. 2, n. 1, p. 46-57, abr. 2013.

DIAS, A. L. P. A.; MITRE, E. I; A imunização contra a rubéola no primeiro trimestre de gestação pode levar à perda auditiva? **Revista CEFAC**, v. 11, p. 12-17, 2009.

ENGLEITNER, F.; MOREIRA, A. C. Incidência de rubéola, caxumba e sarampo no município de Ijuí/RS entre os anos 1995 e 2007. **Revista Contexto & Saúde**, v. 8, n. 14/15, p. 37-44, 2008.

EZIKE, E; ANG, J. Y. **Pediatric Rubella**. 2022. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/968523-overview/>>

JAAN, A.; RAJNIK, M. **TORCH Complex**. 2022 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809363/>>.

LEONOR, M. C.; MENEZ, M. D. Rubéola. In: **StatPearls [Internet]**. Publicação StatPearls, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559040/>>

LEUNG, A. K. C.; HON, K. L.; LEONG, K. F. Rubella (German measles) revisited. **Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi**, v. 25, n. 2, p. 134–141, 1 abr. 2019.

LIMA, L. A. C. et al. Síndrome da rubéola congênita. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Fortaleza, v. 51, n. 2, p. 1-8, jun. (2019).

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201900715>>. Acesso em: jul. 2023.

MAWSON, A. R.; CROFT, A. M. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 19, (2019).

MUZUMDAR, S.; ROTHE, M. J.; GRANT-KELS, J. M. The rash with maculopapules and fever in children. **Clinics in dermatology**, v. 37, n. 2, p. 119–128, 1 mar. 2019.

NUNES, L. **Cobertura Vacinal do Brasil em 2020**. 2021 Disponível em: <[https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2021/05/Panorama\\_IEPS\\_01.pdf](https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2021/05/Panorama_IEPS_01.pdf)>

OSTRANDER, B.; BALE, J. F. Congenital and perinatal infections. **Handbook of clinical neurology**, v. 162, p. 133–153, 1 jan. 2019.

PETRAGLIA, T. C. M. B.; SZTAJNBOK, D. C. N. **Infectologia: Pediatria**. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). 2.ed., SP: Manole, 2020.

SHUKLA, S.; MARAQA, N. F. **Congenital Rubella**. 2022 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939656/>>.

SILVA, Luciana Rodrigues et al. (2022). **Tratado de Pediatria, SBP – Volume 1 e 2**. 5ª Edição. Barueri, São Paulo: Manole. Seção 10: Neonatologia. Capítulo 12: Infecções Congênitas Perinatais

SILVA, M. E. DA et al. Teratogenic agents and fetal development: A narrative review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e0210514555–e0210514555, 25 abr. 2021.

SIQUEIRA, L. et al. Análise das Doenças Exantemáticas de Notificação Compulsória no Estado de Santa Catarina Entre 2009 e 2019. **Rev. AMRIGS**, [S. l.], v. 66, n.3 p.716-724, jul.-set, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1425032>.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 5ª Ed., São Paulo: Atheneu, 2015, Capítulo do livro: Rubéola p. 867-874;

WINTER, A. K.; MOSS, W. J. Rubella. **The Lancet**, v. 399, n. 10332, p. 1336–1346, 2 abr. 2022.



## SARAMPO

Andreia Araújo

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<https://lattes.cnpq.br/5430680934669980>  
<https://orcid.org/0009-0004-5121-9907>

Diógenes de Sousa Neto

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/6402475035777962>  
<https://orcid.org/0000-0001-7741-6328>

Genice Oliveira de Souza

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7446306839240967>  
<https://orcid.org/0009-0002-0287-4249>

Marcelo Henrique Sousa Nunes

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/7787754520126320>  
<https://orcid.org/0000-0001-7021-7289>

Mariana Ribeiro de Oliveira

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/2315762605156478>  
<https://orcid.org/0009-0000-6227-3037>

Pedro Ian Mariano Melo

Universidade Federal do Norte do Tocantins  
<http://lattes.cnpq.br/6517410754198897>  
<https://orcid.org/0009-0001-1169-4218>

**RESUMO:** O sarampo é uma doença infecciosa grave causada pelo vírus do gênero Morbillivirus e da família Paramyxoviridae. É transmitida através do contato do receptor com a secreção nasofaríngea de indivíduos infectados, onde os primeiros sintomas são acompanhados de febre, tosse, irritação nos olhos, nariz escorrendo ou entupido, falta de apetite e mal-estar intenso. A evolução clínica da doença é caracterizada por quatro períodos distintos, conhecidos como incubação, período prodrômico, exantema e recuperação. As

complicações do sarampo são mais comuns em crianças menores de 5 anos, podendo apresentar otites, perda de visão, encefalites, pneumonia, dentre outras. As sequelas e risco de morte são maiores na população infantil e, por não haver tratamento antiviral específico, a vacinação é ainda a melhor forma de combate à doença. O vírus do sarampo é altamente contagioso e, em regiões com baixa cobertura vacinal, pode manter-se em níveis endêmicos, com comportamento sazonal, produzindo epidemias recorrentes. Nos últimos anos, o Brasil observou o ressurgimento da doença, com a confirmação de milhares de casos e a morte de dezenas de crianças. Devido à maior vulnerabilidade da população infantil às formas graves da doença, faz-se necessário conhecer os aspectos clínico-epidemiológicos do sarampo, a fim de realizar o seu diagnóstico diferencial frente a outras doenças exantemáticas. Assim, o presente capítulo tem como objetivo consolidar tais informações sobre esta doença, de forma a servir como mais uma fonte de consulta e pesquisa para profissionais da saúde e comunidade em geral.

Palavras-chave: Sarampo; doença viral; doença exantemática; características clínicas; epidemiologia.

**ABSTRACT:** Measles is an infectious disease caused by a virus of the genus Morbillivirus and the family Paramyxoviridae. Is transmitted through contact with the nasopharyngeal secretion of infected individuals, where the first symptoms are accompanied by fever, cough, eye irritation, runny or stuffy nose, lack of appetite and intense malaise. The clinical evolution of the disease is characterized by four distinct periods, known as incubation, prodromal period, exanthema and recovery. Measles complications are more common in children under five years of age, who may have otitis, vision loss, encephalitis, pneumonia, among others. Sequelae and risk of death are greater in the child population and, because there is no specific antiviral treatment, vaccination is still the best way to combat the disease. The measles virus is highly contagious and, in regions with low vaccination coverage, it can remain at endemic levels, with seasonal behavior, producing recurrent epidemics. In recent years, Brazil has seen a resurgence of the disease, with the confirmation of thousands of cases and the death of dozens of children. Due to the greater vulnerability of the child population to severe forms of the disease, it is necessary to know the clinical and epidemiological aspects of measles, in order to carry out its differential diagnosis in relation to other exanthematous diseases. This chapter aims to consolidate such information about this disease, in order to serve as another source of consultation and research for health professionals and the community in general

Keywords: Measles; viral disease; exanthematous disease; clinical features; epidemiology.

## **INTRODUÇÃO**

O Sarampo é uma doença viral aguda, grave e extremamente contagiosa. Sua ocorrência é mais comum na infância e não existe um tratamento específico, sendo a vacinação o meio mais eficaz para prevenir a infecção (BRASIL, 2010). O vírus do sarampo é um RNA vírus pertencente ao gênero Morbillivirus, da família Paramyxoviridae (NAKAI, 1969). As estruturas proteicas do vírus possuem baixa taxa de mutação genética (MOSS, 2012).

O sarampo apresenta tropismo pelas vias aéreas superiores, sendo o homem o único reservatório e fonte de infecção conhecida. A doença é transmitida por meio da dispersão de partículas virais no ar ou pelo contato direto do receptor com a secreção nasofaríngea eliminadas na fala, tosse, respiração ou espirro do indivíduo infectado (BRASIL, 2010). As manifestações clínicas podem evoluir com complicações graves. O sarampo é uma doença de notificação compulsória imediata no país desde 1968 (MELLO, 2014).

Não existe um tratamento antiviral específico, sendo as principais medidas de controle da doença o suporte aos sintomas e a prevenção (PEREIRA, 2019). Assim, devido ao risco potencial de surtos da doença no país e pela população infantil ser o grupo mais vulnerável à forma grave da doença, é de extrema importância para os profissionais estabelecer um diagnóstico diferencial do sarampo frente a outras doenças exantemáticas. Dessa forma, o objetivo deste capítulo é apresentar as principais informações sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos do sarampo, a fim de servir como mais uma fonte de consulta e pesquisa sobre esta doença.

## **METODOLOGIA**

Este estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica sobre as características clínicas e epidemiológicas do sarampo no Brasil. Os artigos considerados nesta revisão foram selecionados a partir de repositórios eletrônicos (Scielo, Medline, Google Acadêmico, Lilacs e Pubmed), utilizando-se palavras-chave associadas à combinação dos descritores “sarampo” e “epidemiologia”. Foram selecionados artigos

publicados em português e inglês sem um recorte temporal específico. Dados clínicos complementares sobre esta doença também foram obtidos da ferramenta eletrônica de informações médicas UpToDate. Por se tratar de um estudo documental, esta pesquisa não necessitou ser apreciada por um Comitê de Ética em Pesquisa.

## **DISCUSSÃO**

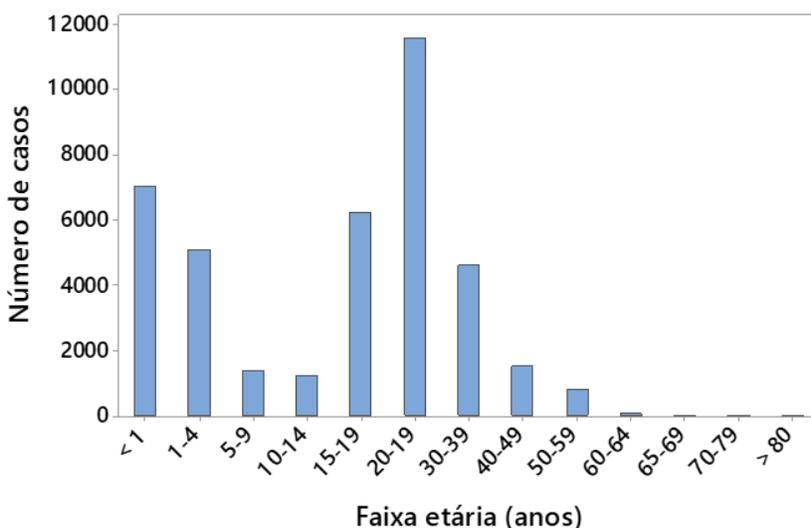
### **FATOS HISTÓRICOS E EPIDEMIOLOGIA**

O sarampo é uma doença infectocontagiosa viral que acomete indivíduos de todas as faixas etárias. Segundo os dados da OMS, antes da introdução do Programa de Imunizações, durante a década de 1960, 130 milhões de casos de sarampo ocorriam anualmente em todo o mundo, com 30 milhões de mortes (MELLO, 2014). A partir de 1973, com a criação do Programa Nacional de Imunizações, começou-se a vacinar gratuitamente a população por meio de campanhas (WALDMAN, 2016). Ainda assim, até o início da década de 1990, o país registrava picos epidêmicos da doença a cada dois ou três anos. Em resposta à epidemia, em 1992, o país instituiu o Plano Nacional de Eliminação do Sarampo, alcançando uma cobertura vacinal acima de 95% e o número de infecções reduziu sistematicamente nos três anos seguintes, registrando menos de 1.000 casos em 1995. O número de infecções reduziu drasticamente a partir de 1997, sendo registrado apenas um caso confirmado de sarampo no ano 2000. Ao longo de 15 anos, o país manteve o número de casos de sarampo em patamares baixos, com apenas quatro óbitos em todo este período. Por esta razão, no ano de 2016, o Brasil recebeu da OMS a certificação de país livre de sarampo.

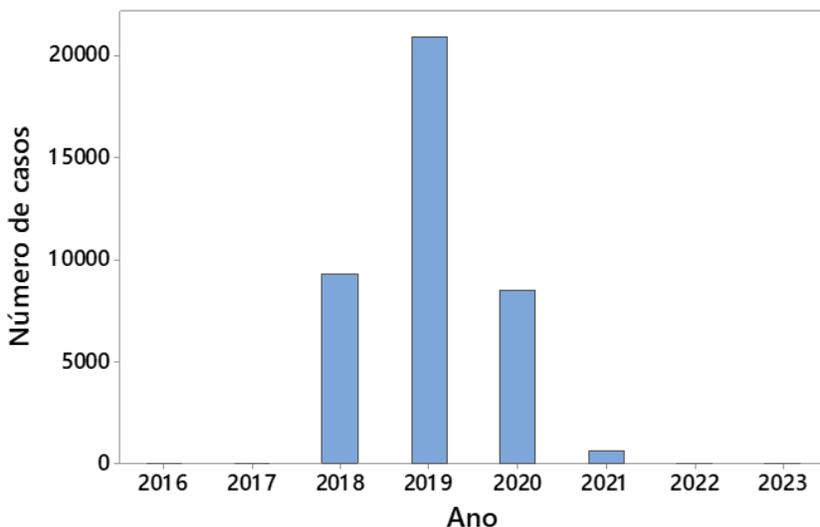
O caráter altamente transmissível do vírus do sarampo, aliado à sua circulação endêmica em vários países, somado à redução na cobertura vacinal nos cinco últimos anos, são fatores importantes que contribuíram para o recente ressurgimento da doença no país. Conforme mostrado na figura 1, os primeiros registros ocorreram em 2018, com a confirmação de 9.325 pessoas com a infecção, sendo 99% desses casos na região norte do país. A maioria deles ocorreu no estado do Amazonas (8.791). A hipótese mais aceita é que o vírus tenha entrado no Brasil pelo estado de

Roraima, devido ao intenso fluxo migratório de venezuelanos ocorrido em 2017 na região. Neste mesmo ano, a Venezuela enfrentava um surto de sarampo. Em 2019, após um ano de circulação do vírus, o Brasil registrou 20.901 casos, perdendo o certificado de país livre da doença e iniciando novos surtos em outras regiões do país. Nos anos seguintes, após uma intensa vacinação da população, o número de casos no Brasil reduziu progressivamente conforme indicado na figura 1. A figura 2 mostra o número de casos de sarampo registrados no período de 2017 a 2023 por faixa etária, mostrando a alta frequência de infecções em crianças menores de 5 anos de idade, correspondendo a 30,5% do total de casos confirmados entre 2017 e 2023. Neste período foram registrados um total de 44 óbitos, sendo 31 (70,4%) de crianças menores de 5 anos de idade. Este resultado evidencia a maior letalidade da infecção em crianças nesta faixa-etária e ressalta a importância da vacinação para prevenir a ocorrência de óbitos neste grupo da população.

**Figura 1:** Número de casos confirmados de sarampo no Brasil no período de 2016 a 2023. Fonte: Ministérios da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (dados coletados em 26/06/2023).



**Figura 2:** Número de casos confirmados de sarampo no Brasil no período de 2016 a 2023 segundo a faixa etária. Fonte: Ministérios da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (dados coletados em 26/06/2023).



## FISIOPATOLOGIA

Doença altamente infectocontagiosa, com transmissão de contato interpessoal (pessoa a pessoa) ou por vias aéreas com gotículas infectadas. Após contaminação, dentro do organismo, ocorre o processo de viremia onde o vírus replica-se nos nódulos linfáticos e se dissemina através do sangue pelo sistema retículo endotelial e sistema respiratório. Após esse período inicial de incubação, ocorre outra replicação e a disseminação contínua para outros compartimentos do organismo e a replicação contínua (ZONIN *et al.*, 2021).

## CLASSIFICAÇÃO

Existem 3 tipos principais: sarampo clássico, sarampo modificado e o sarampo atípico. No sarampo modificado o vírus acomete pessoas que têm imunidade relativa (ou parcial), devido à aquisição intrauterina de anticorpos ou por meio da vacinação. Assim, é semelhante ao clássico, porém com tempo de incubação maior, cerca de 3 semanas, e pródromos mais leves.

Outra forma é o sarampo atípico que caracteriza-se por indivíduos imunizados com o vírus morto, sendo essa vacina não mais disponível, que levou a dessensibilização dos receptores dos antígenos do vírus do sarampo sem fornecer devida proteção, estabelecendo um grave quadro clínico: hipertermia, cefaleia, mialgia, pneumonite grave, derrame pleural, sendo o exantema bastante variável, macular, vesicular ou petequial (SILVA *et al.*, 2022; GANS; MALDONADO, 2023).

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

São divididos em: incubação, período prodrômico, exantema e recuperação.

1. Incubação: perdura entre 6 a 21 dias, com a média de 13 dias. Iniciando-se após a entrada do vírus pela mucosa respiratória/conjuntival. Com replicação local e disseminação pela cadeia linfonodal, para outros sistemas chegando à via circulatória, causando viremia. O contágio ocorre entre o período de cinco dias antes do aparecimento do exantema e quatro dias após. No período incubatório, é majoritariamente assintomático, porém alguns indivíduos experienciam sintomas de resfriado comum, febre ou exantema (GANS; MALDONADO, 2023).

2. Período prodrômico: de dois a quatro dias, podendo perdurar até oito dias, associando-se a sintomas como: febre de até 40°C, astenia, anorexia, conjuntivite, coriza e tosse (GANS; MALDONADO, 2023). As manchas de Koplik é o sinal patognomônico da doença, com o seu aparecimento de um a quatro dias antes do exantema, são lesões discretamente eritematosas, com o perimeio branco-azulado, na face interna da bochecha, palato duro e gengiva, podendo aparecer nas pregas conjuntivas ou mucosa vaginal (KLIEGMAN *et al.*, 2009).

3. Exantema: aparece de dois a quatro dias do aparecimento da febre, sendo com as seguintes características, é eritematoso, maculopapular, com áreas de perimeio saudável, com aparecimento em face e espalha-se na região de pescoço, tronco e extremidade, com disseminação crânio-caudal. Pode ocorrer o aparecimento de linfadenomegalia generalizada e esplenomegalia (GANS; MALDONADO, 2023).

4. Recuperação: a tosse pode perdurar por até 2 semanas, caso haja prolongamento, pode ser o aparecimento de alguma complicação. A imunidade para o sarampo é para a vida, porém a recorrência é rara (GANS; MALDONADO, 2023).

A infecção por sarampo não aparente é caracterizada por ocorrer em indivíduos que adquiriram anticorpos passivamente, como os lactentes ou que receberam algum tipo de hemoderivados, com o aparecimento de uma forma subclínica. Com o exantema sem característica bem definida, leve ou até ausente (KLIEGMAN *et al.*, 2009).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico envolve aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Sempre deve ser avaliado o aparecimento de um exantema febril com sintomas compatíveis já supracitados. Na anamnese, questionar a exposição a outro paciente com a mesma sintomatologia ou se houve alguma viagem para local de alta prevalência para a patologia, principalmente se o paciente em questão portar algum tipo de imunossupressão (GANS; MALDONADO, 2023).

Na esfera laboratorial, pode ser usado o teste sorológico positivo IgM, aumento importante do IgG entre o quadro agudo e convalescente, isolamento por cultura, ou detecção viral via RNA viral (GANS; MALDONADO, 2023).

Sorologia IgM é o exame laboratorial mais usado, detectado após o 3º dia de aparecimento da febre e indetectável após 30 dias do aparecimento do exantema. O aparecimento do anticorpo IgG é detectável após o 7º dia do aparecimento do exantema, com o seu pico no 14º dia. O RNA viral é detectável em sangue heparinizado, aspirado de nasofaringe, swab de garganta e urina via R-PCR e convencional. O RNA viral é presente após, aproximadamente, o 3º dia de exantema (GANS; MALDONADO, 2023).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial do sarampo atípico é amplo e dependente do estágio em que a doença se encontra. Pode ser confundido com

doenças provocadas por vírus respiratórios comuns da infância como rinovírus, parainfluenza, influenza, adenovírus e infecções por vírus sincicial respiratório e dengue.

A febre da infecção por sarampo é tipicamente mais pronunciada do que a febre provocada por outros vírus respiratórios que podem ser distinguidos através de swab nasal para reação em cadeia da polimerase.

As manchas de Koplik são descritas como pontos vermelhos brilhantes com centro branco ou branco-azulado que podem se assemelhar a grãos de areia. Podem se localizar em qualquer parte da boca, muitas vezes precedem o exantema generalizado e são patognomônicas do sarampo. Podem ser confundidas com manchas de Fordyce que são pequenos pápulas amareladas e esbranquiçados presentes nos lábios, no interior da bochecha (área da mucosa) e nos genitais. Ao contrário das manchas de Koplik, as manchas de Fordyce não ocorrem em um fundo eritematoso da mucosa.

Quando ocorre a fase de aparecimento do exantema, o diagnóstico diferencial inclui doenças com causas virais de erupção cutânea em crianças tais como varicela, roséola (infecção por herpes vírus humano 6), eritema infeccioso (infecção por parvovírus B19), enterovírus (doença mão-pé-boca) e rubéola. Também devem ser considerados infecção por Streptococcus tipo escarlatina e síndrome do choque tóxico, erupção exantemática medicamentosa, meningococemia, febre maculosa, mononucleose infecciosa, manifestações por Mycoplasma pneumoniae, doença de Kawasaki, vasculite por imunoglobulina A, além da Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças quando ocorre infecção ou exposição ao COVID-19.

## **COMPLICAÇÕES**

As principais complicações do Sarampo são no sistema respiratório, gastrointestinal e nervoso (STREBEL, 2019; CARVALHO, 2019). No sistema respiratório é mais prevalente pneumonia, otite média aguda (infecção de ouvido) e reativação de foco pulmonar de tuberculose. Primeiramente, a principal causa de morte no sarampo é a pneumonia, que pode ser causada diretamente pelo vírus do sarampo ou uma infecção bacteriana secundária. No sistema gastrointestinal as

complicações mais frequentes são náuseas, vômitos, diarreia e apendicite. A principal causa da apendicite é a hiperplasia linfoide (aumento do linfócito) que causa obstrução da luz intestinal. No sistema nervoso as principais complicações são crise febril, encefalite e panencefalite esclerosante subaguda (PEES). A encefalite tem como principal causa os mediadores inflamatórios gerados pela ação viral, já em imunossuprimidos a ação direta do vírus. Na PEES, há uma cronificação do sarampo, onde o vírus fica adormecido nos neurônios de 7 a 10 anos, até se reativar e gerar morte celular e inflamação (STREBEL, 2019; CARVALHO, 2019).

As complicações do sarampo estão associadas a fatores de risco. O primeiro são extremos de idade, incluindo crianças com menos de 5 anos e adultos maiores de 20 anos. Ademais, pacientes com desnutrição grave e deficiência de vitamina A aumentam as chances de complicações, pois há um comprometimento do sistema imunológico. Somado a isso, exposição a aglomerações humanas, leva a um maior inóculo de partículas virais e assim favorecendo complicações. Outro fator é imunodepressão, sobretudo em crianças, e infecção de gestantes, pois o sarampo pode provocar aborto e partos imaturos (SOARES, 2021; FONSECA, 2021).

## **TRATAMENTO**

O tratamento do Sarampo é com sintomáticos, incluindo antitérmicos e analgésicos, e suporte, em casos graves, como oxigênio umidificado para laringite ou traqueíte. Se houver conjuntivite purulenta deve haver antibioticoterapia tópica e limpeza com soro fisiológico. A hidratação deve ser sempre avaliada e estimulada. Sempre fazer suplementação de Vitamina A, e em caso de crianças menores de dois anos, com altas doses (STREBEL, 2019; CARVALHO, 2019).

## **DESFECHO E PROGNÓSTICO**

O sarampo costuma ter um bom desfecho (cura) em crianças saudáveis e bem nutridas, com recuperação da infecção num prazo de 8 a 14 dias. Os casos mais graves são observados em crianças jovens, desnutridas, com deficiência de vitamina A, portadores de

imunodeficiências, recém-nascidos e gestantes, e o risco de complicações é maior em crianças menores de 5 anos. O mais frequente, entretanto, a pneumonia é considerada a mais grave em crianças. As principais complicações são pneumonia, otite (infecções de ouvido), encefalite aguda (inflamação no encéfalo – parte do sistema nervoso dentro do crânio) e morte. Outras possíveis complicações são hepatite, apendicite, ileocolite e adenite mesentérica (BRASIL, 2010). Já para o bebê, os riscos são aumentados para doença neonatal, baixo peso ao nascimento, prematuridade, e necessidade de internamento em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).

## **PREVENÇÃO**

A imunização da criança e do adolescente é o método mais eficaz de interrupção da transmissão do vírus do sarampo. Indivíduos com duas ou mais doses da vacina quando comparados àqueles não vacinados ou com apenas 1 dose, têm clínica menos grave do que os não imunizados corretamente. (DRUTZ, 2023). A vacinação pode ser feita com vacinas monovalentes ou vacinas combinadas. A vacina combinada é uma vacina de vírus vivo e atenuado, incluindo sarampo, caxumba e rubéola (MMR). O esquema vacinal consiste em 2 doses, a primeira dose administrada dos 12 a 15 meses de idade e a segunda dose dos 4 a 6 anos de idade, a segunda dose é uma dose de reforço, podendo ser feito ainda uma dose de reforço adicional após 10 anos da dose anterior, devido a diminuição dos anticorpos (SILVA *et al.*, 2022; DRUTZ, 2023). A segunda dose de MMR pode ser administrada 28 dias após a primeira dose, desde que ambas as doses sejam administradas em tempo maior ou igual a 12 meses de idade (GANS; MALDONADO, 2023).

A profilaxia pós-exposição ao vírus do sarampo pode ser feita com a vacina tríplice viral ou com imunoglobulina, são indicadas se curso clínico do vírus e suspeita da não imunização prévia (DRUTZ, 2023). A vacina deve ser aplicada até 72 horas após o contágio, a imunoglobulina humana normal deve ser administrada se não aplicação da vacina até 72 horas, porém não deve ser feita se tempo maior que seis dias (SILVA *et al.*, 2022).

A OMS recomenda suplementação de vitamina A para crianças vulneráveis em casos de sarampo grave ou complicado. A administração é feita via oral duas vezes em dois dias sucessivos. Essa suplementação reduz complicações e mortalidade (PAZIRANDEH; BURNS, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, entende-se que o sarampo é causado por um vírus de alta infectividade, com a maioria dos sintomas sendo inespecíficos como febre, coriza, tosse seca e conjuntivite, excetuando as manchas de koplik e exantema. Ressalta-se a alta mortalidade e morbidade em crianças abaixo de 5 anos, e importância da avaliação epidemiológica para o correto diagnóstico. Evidencia-se a eficiência da vacinação na prevenção do desenvolvimento do sarampo e a importância de políticas públicas que retomem a ampla cobertura vacinal alcançada na década passada.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso**. 8 ed. Brasília-DF, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde**. Volume 1. 2 ed. Brasília-DF, 2017.

CARVALHO, A. L. *et al.* Sarampo: atualizações e reemergência. **Revista Médica de Minas Gerais**, 29:S80-S85, 2019.

DRUTZ, Jan E. **Measles, mumps, and rubella immunization in infants, children, and adolescents**. Março, 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/measles-mumps-and-rubella-immunization-in-infants-children-and-adolescents?search=Sarampo&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/measles-mumps-and-rubella-immunization-in-infants-children-and-adolescents?search=Sarampo&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4). Acesso em: 23 jun. 2023.

GANS, Hayley; MALDONADO, Yvonne. **Measles: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention**. Maio, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/measles-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention?search=sara>

mpo&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default& display\_rank=1#H26. Acesso em: 15 jul. 2023.

KLIEGMAN, *et al.* **Tratado de pediatria**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

MELLO, J.N. *et al.* Panorama atual do sarampo no mundo: Risco de surtos nos grandes eventos no Brasil. **Jornal Brasileiro de Medicina**, 102:33-40, 2014.

MOSS, W. J.; GRIFFIN, D. E. **Measles**. *Lancet*, 379:153-64, 2012.

NAKAI, M.; IMAGAWA, D. T. **Electron microscopy of measles virus replication**. *Journal of Virology*, 3:187-197, 1969.

PAZIRANDEH, Sassan; BURNS, David L. **Overview of vitamin A**. Dezembro, 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-a?search=sarampo&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-a?search=sarampo&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)

PEREIRA, J. P.; BRAGA, G. M.; COSTA, G. A. **Negligência à vacinação**: o retorno do sarampo ao Brasil. *E-Scientia*, 12:1-5, 2019.

PETRAGLIA, T. C. M. B. *et al.* Falhas vacinais: avaliando vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba. **Cadernos de Saúde Pública**, 36:1-13, 2020.

SILVA, L. R. *et al.* **Tratado de Pediatria**. 5. ed., Barueri, SP: Manole, 2022.

SOARES, R. R.; FONSECA, C. G.; & RUBATINO, F. V. M. (2021). Sarampo: revisão sobre o recente cenário mundial da doença. **Revista de Ciências da Saúde Básica e Aplicada**, 4, 25-36.

STEVENS, D.L. **Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome**: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Junho, 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infection-and-toxic-shock-syndrome-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sarampo&topicRef=3021&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infection-and-toxic-shock-syndrome-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sarampo&topicRef=3021&source=see_link). Acesso em: 21 jul. 2023.

STREBEL, P. M.; ORENSTEIN, W. A. Measles. **New England Journal of Medicine**, 81:349-357, 2019.

WALDMAN, E. A.; SATO, A. P. S. Trajetória das Doenças Infecciosas no Brasil nos últimos 50 anos: um contínuo desafio. **Revista de Saúde Pública**, 50-68, 2016.

ZONIN, J. M.; BORTOLI, V. F.; OLIVEIRA, G. A.; SILVA, L. N. A.; SINHORIN, Y. N.; LIMA, T. E.; NUNES, P. L. P.; CARVALHO, F. B.

Sarampo - Uma revisão de literatura / Measles - A review of the literature. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 16467-16475, 5 ago. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n4-162>.

## SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA EM PEDIATRIA PÓS-COVID-19 (SIM- P)

Dario Silva da Silva Júnior

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/4477017177020089>

<https://orcid.org/0000-0002-6588-4455>

Enzo Guilherme Batista Soares da Silveira

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/6487295245017426>

<https://orcid.org/0009-0001-8697-9883>

Ianne Melo da Silva

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2481002855295766>

<https://orcid.org/0009-0007-9822-1125>

Jullya Alves Lourenço

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/6008658934539970>

<https://orcid.org/0000-0003-3697-7166>

Lucas Alves Freires

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1804920033061708>

<https://orcid.org/0009-0000-9955-0616>

Thiago Vieira Alves Borges

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/0423403431941336>

<https://orcid.org/0000-0003-3463-6261>

**RESUMO:** Durante a pandemia de COVID-19, pensou-se que a população pediátrica não iria padecer com os estigmas da então desconhecida síndrome respiratória que começou a ser descrita ao final do ano de 2019. Contudo observou-se uma evolução clínica desfavorável nessa parcela da população; uma complicação associada ao covid-19 que evoluía com hiperinflamação em

múltiplos órgãos, algumas vezes com evolução trágica. Os comemorativos clínicos e laboratoriais apresentados eram de uma mistura entre doença infecciosa e reumatológica como Doença de Kawasaki, Síndrome de Ativação Macrofágica, Síndrome do Choque Tóxico entre outras. Caracteriza-se, de forma sumária, por febre, queixas gastrointestinais e envolvimento cardíaco, sendo, muitas vezes, necessário tratamento intensivo de urgência devido ao desenvolvimento de falência multiorgânica e choque circulatório. As alterações laboratoriais incluem reagentes de fase aguda elevados, hipoalbuminemia, bem como linfopenia e trombocitopenia relativa. Pacientes com miocardite apresentavam níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B e troponina. O manejo baseia-se no tratamento semelhante à Doença de Kawasaki e manutenção da estabilidade hemodinâmica do paciente.

Palavras-chave: COVID-19; Infecções por Coronavírus; Pediatria.

**ABSTRACT:** During the COVID-19 pandemic, it was thought that the pediatric population would not suffer from the stigmas of the then unknown respiratory syndrome that began to be described at the end of 2019. However, an unfavorable clinical evolution was observed in this part of the population ; a complication associated with covid-19 that evolved with hyperinflammation in multiple organs, sometimes with tragic evolution. The clinical and laboratory commemorations presented were of a mix between infectious and rheumatological diseases such as Kawasaki Disease, Macrophage Activation Syndrome, Toxic Shock Syndrome, among others. It is briefly characterized by fever, gastrointestinal complaints and cardiac involvement, often requiring intensive emergency treatment due to the development of multiorgan failure and circulatory shock. Laboratory findings include elevated acute phase reactants, hypoalbuminemia, as well as lymphopenia and relative thrombocytopenia. Patients with myocarditis had elevated levels of B-type natriuretic peptide and troponin. Management is based on treatment similar to Kawasaki Disease and maintenance of the patient's hemodynamic stability.

Keywords: COVID-19; Coronavirus infections; Pediatrics.

## INTRODUÇÃO

O início do ano de 2020 foi marcado por uma ameaça biológica nunca vista pelas atuais gerações. Ainda no final do ano de 2019, uma importante notícia em esfera global, algumas vezes noticiadas de forma incompleta, outras vezes misturadas com verdades e mentiras, provindas

da província chinesa de Wuhan. Tratava-se do surgimento de uma síndrome respiratória fulminante naquele momento, causada por um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) causador da doença COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*).

O vírus espalhou-se rapidamente para outros países, o que gerou uma pandemia. No entanto, a COVID-19 pediátrica ainda é relatada como uma doença leve, afetando apenas 8% das crianças (BUKULMEZ, 2021). Trata-se de um vírus de inoculação respiratória, de ação multissistêmica, não afetando somente as vias aéreas, como sugerido inicialmente na China. Sendo assim, o isolamento social foi sendo assimilado por toda população mundial, com alguns movimentos contrários pelo mundo (CARDOSO *et al.*, 2022).

A patogênese em crianças é comparável à dos adultos. Sugere-se uma ativação prejudicada do IFN-alfa e do regulador IFN3 e diminuição da resposta celular causando comprometimento da defesa antiviral, mas o curso clínico é normalmente leve e quase todas as crianças se recuperam da infecção sem maiores complicações (SHER *et al.*, 2023; BUKULMEZ, 2021). A prevalência e a gravidade da COVID-19 são bastante reduzidas em crianças, mas alguns pacientes pediátricos desenvolvem uma síndrome semelhante à Doença de Kawasaki, conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (KISS *et al.*, 2021; ARANGO *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2020).

No final de abril de 2020, uma síndrome inflamatória generalizada associada ao SARS-CoV-2 foi descrita em crianças (RIPHAGEN *et al.*, 2020). A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria (SIM-P) ganhou interesse devido a manifestação mais tardias no curso da infecção por SARS-CoV-2 e por se apresentar com maior gravidade em crianças (SHAH; MUNOZ, 2020). Essa condição refere-se a um acometimento grave de crianças que necessitam de intervenção hospitalar devido ao quadro inflamatório intenso, associado à febre persistente, que pode levar ao choque e à falência de múltiplos órgãos (SHER *et al.*, 2023; CARDOSO *et al.*, 2022).

Entre os dias 14 e 15 de maio de 2020, o Controle de Doenças e Prevenção (CDC) e a Organização mundial de Saúde (OMS) publicaram a definição da SIM-P (BUKULMEZ, 2021). É uma condição rara, mas

bastante grave. Requer internação hospitalar com diagnóstico precoce e tratamento adequado. O pediatra deve estar ciente dessa nova síndrome clínica que se sobrepõe aos sinais e sintomas da doença de Kawasaki (SHAH; MUNOZ, 2020). A nomenclatura inicial variou na literatura, mas, em última análise, o termo síndrome inflamatória multissistêmica em pediatria (SIM-P) associada ao COVID-19 é amplamente utilizada (CANNON *et al.*, 2023).

Com sua apresentação inespecífica de febre, sintomas gastrointestinais, lesão cardiovascular, choque, inflamação sistêmica e características semelhantes à Doença de Kawasaki, a SIM-P pode ser um desafio diagnóstico, uma vez que pode se sobrepor à doença de Kawasaki e à infecção ativa por COVID-19 (REIFF; CRON, 2022; TIWARI; DANIEL, 2022).

Importante estudo de Lee *et al.* (2020) investigou as características clínicas e laboratoriais de pacientes pediátricos internados e compararam com dados de cortes da Doença de Kawasaki e Síndrome de Ativação Macrofágica. Os autores concluíram que SIM-P associado ao COVID-19 é uma síndrome hiperinflamatória com amplo espectro de manifestações clínicas e gravidade variável. A SIM-P compartilha algumas características com processos inflamatórios da Doença de Kawasaki e Síndrome de Ativação de Macrofágica.

Existe uma variação significativa no tratamento da SIM-P. A maioria da terapêutica espelha-se nas já utilizadas na Doença de Kawasaki, embora sejam patologias aparentemente distintas, no entanto, a terapia direcionada baseada em fenótipos SIM-P específicos pode ter o potencial de melhorar os resultados (KISS *et al.*, 2021). A natureza multifacetada do curso da doença necessita de cuidados multiespecializados como terapia intensiva, cardiologia, infectologia, imunologia e reumatologia (RIPHAGEN *et al.*, 2020).

Dessa forma, o presente capítulo visa explorar a SIM-P e suas definições, epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas e laboratoriais, subtipos da síndrome, diagnóstico, diagnósticos diferenciais, assim como os tratamentos propostos.

## METODOLOGIA

Realizou-se um mapeamento sistemático da literatura sobre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica pós-COVID-19 em pediatria (SIM-P). O mapeamento sistemático utilizado foi composto de um planejamento de pesquisa, formulação das questões a serem pesquisadas, definição dos critérios de inclusão e exclusão, além da busca dos artigos e a revisão dos trabalhos selecionáveis.

As questões deste estudo foram desenvolvidas a partir de uma variação do Protocolo *PICO* (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes*), inicialmente publicado por Richardson et al. (1995) que sustenta a medicina baseada em evidência. Nessa estratégia, foram utilizados o anagrama *PIO* (*Population, Intervention, Outcomes*) frente a não necessidade de comparação de intervenções analisadas, conforme o Quadro 1.

**Quadro 1:** Estratégia de investigação utilizada no estudo.

<b>P – Population</b>	População pediátrica Indivíduos com SIM-P pós-COVID-19
<b>I – Intervention</b>	Definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação, quadro clínico, diagnóstico, exames complementares, diagnóstico diferencial, complicações e tratamento.
<b>O – Outcomes</b>	Desfecho/Prognóstico.

Conforme evidenciado no Quadro 1, o item **population** deste estudo envolve o mapeamento de estudos que analisam crianças com SIM-P. O item **Intervention** representa as ferramentas que ajudam caracterizar o assunto estudado e o item **Outcomes**, representa o desfecho e o prognóstico desta entidade nosológica.

Para isso, valeu-se como ferramenta de busca *Google Scholar*®, com os buscadores: “COVID-19” and “Coronavirus disease” and “Kawasaki syndrome” and “Multisystem Inflammatory Syndrome” da seguinte forma: busca avançada; encontrar documentos com todas as palavras; Idiomas: todos; tempo: todos; Sem incluir patentes; Sem incluir citações. A pesquisa foi realizada no dia 06 de junho de 2023.

A pesquisa inicial demonstrou 517 documentos. Foi realizada a leitura do título e do resumo de cada artigo, sendo que 90 documentos foram

extraídos, respeitando os critérios de seleção, e armazenados na biblioteca do *Google Scholar*®. Os critérios de inclusão foram: Artigos completos; SIM em pediatria; Periódico de revista científica da área da saúde; Artigos de estudos primários, secundários ou terciários; idiomas em português, inglês, espanhol, japonês e mandarim. Os critérios de exclusão aplicados foram: outra língua que não português, inglês, espanhol, japonês e mandarim; outra forma de divulgação que não um artigo de periódico científico, outra população que não envolvesse pediatria.

A análise pormenorizada ocorreu entre os dias 07 e 13 de junho com a leitura integral de cada artigo, restando ao final da seleção apenas 26 artigos que se relacionam totalmente com o escopo do presente capítulo e conforme os critérios de inclusão e exclusão mencionados. Os artigos selecionados ao final foram analisados criticamente conforme a estratégia PICO modificada e utilizados nesta pesquisa.

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÕES**

Inicialmente, pensava-se que as crianças eram imunes à infecção pelo SARS-COV-2 (KALYANARAMAN; ANDERSON, 2022). No cenário pandêmico da COVID-19, há relativamente menos casos de crianças com COVID-19 em comparação aos adultos. A população pediátrica tende a ter uma história natural da doença mais branda (JIANG *et al.*, 2020; SHAH; MUNOZ, 2020).

Os pacientes podem apresentar COVID-19 com sintomas leves, moderados ou graves. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, mas alguns podem desenvolver SIM-P (Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria) ou SIM-A (síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos) semanas depois (PÉREZ-GÓMEZ *et al.*, 2022). Os fatores de risco que predisõem algumas crianças a desenvolver essa resposta inflamatória às infecções por SARS-CoV-2 não são totalmente compreendidos (KALYANARAMAN; ANDERSON, 2022; LEE *et al.*, 2020).

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Pediatria (SIM-P) é uma nova síndrome que pode estar presente tardiamente no espectro evolutivo da COVID-19 em crianças (SHER *et al.*, 2023; CANNON *et al.*,

2023; TIWARI; DANIEL, 2022; MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021; KISS *et al.*, 2021; SHAH; MUNOZ, 2020; YEUNG; FERGUSON, 2020) ou como um espectro da Doença de Kawasaki ativada pela infecção do SARS-COV-2 (MATUCCI-CERINIC *et al.*, 2020).

Em 27 de abril de 2020, o Reino Unido relatou um grupo de oito casos de crianças gravemente enfermas exibindo características que se assemelham a combinação de Doença de Kawasaki incompleta e Síndrome de Choque Tóxico, incluindo sinais de choque circulatório e hiperinflamatório geral estado (RIPHAGEN *et al.*, 2020). As crianças apresentaram-se em condições críticas com envolvimento inflamatório heterogêneo semelhante às doenças infecciosas e reumatológicas concomitantes, como febre, inflamação generalizada sem causa óbvia e predileção pelo sistema cardiovascular na época da pandemia de COVID-19, sugerindo uma ligação entre o SARS-CoV-2 e essa síndrome clínica (KALYANARAMAN; ANDERSON, 2022; MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021; SHAH; MUNOZ, 2020).

Frente ao aumento da casuística de casos semelhantes de hiperinflamação em crianças, a OMS, o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças do Reino Unido e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA criaram definições de caso para enquadramento nessa síndrome heterogênea (SHAH; MUNOZ, 2020).

A definição inicial do CDC para o caso de SIM-P incluiu indivíduos com menos de 21 anos apresentando febre por 24 horas ou mais, evidência laboratorial de inflamação, doença grave que requer hospitalização com envolvimento de múltiplos órgãos (2 ou mais), sem diagnóstico alternativo e evidência de SARS atual ou recente, Infecção por CoV-2 ou exposição recente a uma pessoa com COVID-19 nas 4 semanas anteriores (CANNON *et al.*, 2023).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Com uma incidência estimada de 2/100.000 crianças, a SIM-P é relativamente rara, mas pode ser fatal (KISS *et al.*, 2021). A pesquisa de Belay *et al.* (2021) também evidenciou uma incidência de SIM-P de 2,1 casos por 100.000 em crianças americanas e, de acordo com as definições de caso estabelecidas e a teoria da doença pós-infecciosa, os

picos nos casos seguiram-se a de COVID-19 local. A incidência diferiu de acordo com a idade, com uma incidência de 2,3 a 2,9 casos para 100.000 crianças de 0 a 9 anos, diminuindo para 0,4 a 1,5 por 100.000 em pacientes de 15 a 20 anos. A meta-análise realizada por Toraih *et al.* (2021) utilizando a metodologia *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis)* evidenciou que as crianças com SIM-P apresentavam idade média de 9,1 anos; a prevalência agrupada de meninos foi de 50,5% em todos os estudos avaliados na meta-análise. A proporção de pacientes negros foi 36,8% maior do que os brancos (16,4%) e cortes asiáticas (13,6%).

## **FISIOPATOLOGIA**

O SARS-CoV-2, como a mais nova infecção por coronavírus e seu perfil de resposta imune, ainda está sendo descoberto atualmente. Os investigadores estão usando informações sobre coronavírus conhecidos para projetar terapias urgentes e eficazes (BUKULMEZ, 2021).

Uma das características comuns entre a infecção causada pelo coronavírus e outros vírus é que todos eles têm a capacidade de ativar diferentes tipos de respostas imunes. A primeira barreira que se interpõe no caminho dos organismos patógenos, incluindo os vírus, é a resposta imune inata. Em alguns casos, a reação do sistema imunológico do hospedeiro não é proporcional à própria ameaça que, conseqüentemente, leva ao desenvolvimento de um estado hiperinflamatório grave, caracterizado por um aumento do nível de citocinas que potencializam a inflamação (SHER *et al.*, 2023).

A fisiopatologia do SIM-P é bastante debatida na literatura, mas sem consenso identificado. Acredita-se que a SIM-P seja um fenômeno pós-infecioso de COVID-19, ocorrendo algumas semanas após uma infecção primária (REIFF; CRON, 2022; TIWARI; DANIEL, 2022; JIANG *et al.*, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 induz um desequilíbrio no sistema imunológico com respostas imunes inatas e adaptativas anormais e ativação do inflamassoma em várias populações que leva a síndromes inflamatórias multissistêmicas graves (PÉREZ-GÓMEZ *et al.*, 2022). A patogênese da SIM-P, embora ainda não completamente elucidada,

parece ser distinta da Doença de Kawasaki em termos de epidemiologia, gravidade e assinatura bioquímica (KISS *et al.*, 2021).

## **CLASSIFICAÇÃO**

Um importante trabalho de Godfred-Cato *et al.* (2020) identificou e categorizou 3 classes dentro da SIM-P. Para isso, os autores fizeram uma análise de classe latente; trata-se de uma técnica de modelagem estatística que pode dividir casos clínicos em grupos por semelhanças subjacentes, assim, de forma a identificar e descrever diferentes manifestações em pacientes que atendem a uma mesma patologia. Os pacientes foram divididos em duas classes, sendo a Classe 1, pacientes com aumento das manifestações gastrointestinais e neurológicas, também denominada SIM-P “verdadeiro” ou clássico; Classe 2 ou “COVID aguda”, a maioria positiva para SARS-CoV-2 pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e negativa pela sorologia; e Classe 3 ou “tipo Doença de Kawasaki”, com fenótipo semelhante ao da doença de Kawasaki pré-pandêmica.

## **DIAGNÓSTICO**

Cardoso *et al.* (2022) descrevem que, de acordo com a diretriz publicada em 2021 pela OMS, a SIM-P é diagnosticada em crianças e adolescentes com menos de 19 anos de idade com febre por mais de três dias e duas das cinco características clínicas a seguir: 1) erupção cutânea ou conjuntivite bilateral não purulenta ou inflamação mucocutânea; 2) hipotensão ou choque; 3) disfunção cardíaca ou envolvimento da artéria coronária; 4) coagulação desordenada; 5) sintomas gastrointestinais juntamente com marcadores séricos inflamatórios elevados e nenhuma causa óbvia de inflamação, além de evidência de infecção por COVID-19 por RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia, ou provável contato com pacientes com COVID-19.

A hipótese diagnóstica de SIM-P também deve ser considerada em crianças com manifestações clínicas típicas ou atípicas da Doença de Kawasaki (NIJMAN *et al.*, 2020), devido às características clínicas

sobrepostas e à falta de um teste diagnóstico entre essas duas patologias (CARDOSO *et al.*, 2022).

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Os sinais e sintomas da SIM-P variam em sua gravidade e conforme o espectro da doença; são pouco específicos e podem envolver quase todos os sistemas orgânicos e com gravidade e tempo variados (REIFF; CRON, 2022; GOTTLIEB *et al.*, 2021; HUSADA, 2020). Os elementos comuns a todas as definições são a presença de febre prolongada, disfunção de múltiplos órgãos e evidência laboratorial de hiperinflamação (MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021; GOTTLIEB *et al.*, 2021; YEUNG; FERGUSON, 2020).

As crianças apresentam inflamação multissistêmica, que, como a Doença de Kawasaki, tem predileção pelo sistema cardiovascular (miocardite, disfunção miocárdica e choque evidente) requerendo suporte ionotrópico; algumas crianças desenvolveram aneurismas coronários, bem como Síndrome de Ativação de Macrófagos (KISS *et al.*, 2021; YEUNG; FERGUSON, 2020). Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2, o SIM-P tornou-se a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças (BUKULMEZ, 2021). Em revisão sistemática da literatura realizada por Cardoso *et al.* (2022) sobre SIM-P, os autores verificaram nos artigos selecionados as seguintes manifestações clínicas e suas respectivas taxas de ocorrência: febre  $\geq$  24h (93,66%), erupção cutânea (53,52%), diarreia (47,88%), vômitos (45,07%), dor abdominal (36,61%), conjuntivite (30,98%), náusea (26,76%), mialgia (23,23%), tosse (9,15%), hepatomegalia (9,15%), linfadenopatia (8,45%), exantema (3,52%), lábios inflamados e inchados (2,81%), língua em morango/framboesa (2,81%), eritema (2,11%), edema facial (2,11%), dor no pescoço (1,40%), pés inchados (1,40%), rinorreia (1,40%), inchaço das articulações (0,70%), cefaleia (0,70%), esplenomegalia (0,70%), odinofagia (0,70%) e disfagia (0,70%).

Em estudo observacional retrospectivo conduzido por Klavina *et al.* (2023) em um Hospital Infantil na Letônia, coletou dados de todos os pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade, que atenderam à definição de caso de SIM-P segundo o CDC, Doença de Kawasaki e

Síndrome do Choque Tóxico. Os autores relatam uma sobreposição de sinais e sintomas entre as patologias estudadas, contudo os pacientes com SIM-P eram mais propensos a ter sintomas gastrointestinais, como dor abdominal (79,3%), diarreia (31%) e diarreia e vômito (34,5%), além de dispneia (48,3%) e cefaleia (51,7%).

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames laboratoriais apresentam aumento de proteína C reativa, VHS e ferritina sugerindo estado hiperinflamatório (MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021; RIPHAGEN *et al.*, 2020; SHAH; MUNOZ, 2020). O estudo de Lee *et al.* (2020) relata que as características laboratoriais de crianças com SIM-P incluíram marcadores inflamatórios elevados, além de linfopenia, trombocitopenia, podendo ocorrer disfunção ventricular esquerda ao exame ecocardiográfico.

Investigações laboratoriais devem incluir marcadores de envolvimento do miocárdio (como troponina, pró-BNP), hipercoagulação (incluindo TAP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero), marcadores de inflamação (como proteína C reativa, procalcitonina, ferritina, IL-6, taxa de hemossedimentação), creatina quinase, lactato desidrogenase, hemograma completo, perfil renal, nível de vitamina D e testes de função hepática, triglicerídeos e amilase na presença de sintomas abdominais, RT-PCR de *swab* orofarínge para SARS-CoV-2, hemocultura e testes de virologia para descartar qualquer outra causa infecciosa marcadores de envolvimento do miocárdio (como troponina, pró-BNP), hipercoagulação (incluindo TAP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero), marcadores de inflamação (como proteína C reativa, procalcitonina, ferritina, IL-6, taxa de hemossedimentação), creatina quinase, lactato desidrogenase, hemograma completo, perfil renal, nível de vitamina D e testes de função hepática, triglicerídeos e amilase na presença de sintomas abdominais (NIJMAN *et al.*, 2020).

A análise laboratorial encontrada em revisão sistemática da literatura sobre SIM-P realizada por Cardoso *et al.* (2022) evidencia PCR elevado (40,84%), ferritina elevada (33,09%), peptídeo natriurético cerebral elevado (33,09%), D-dímero elevado (33,09%), linfocitopenia (22,53%), trombocitopenia (16,90%), VHS elevado (10,56%), tromponina

elevada (5,81%), hemoglobina baixa (5,63%), leucocitose com desvio à esquerda (4,92%), CK-MB elevado (2,81%), ALT e AST elevados (2,81%), IL-6 elevada (2,11%), hipoalbumemia (2,11%), plaquetopenia (1,40%) e plaquetas elevadas (0,70%).

Em termos de exames de bioimagem, recomenda-se ecocardiogramas e eletrocardiogramas precoces. Ressonância magnética ou tomografia computadorizada cardíaca deverão ser utilizados conforme necessidade e critério médico (KISS *et al.*, 2021; NIJMAN *et al.*, 2020).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As características clínicas da SIM-P assemelham-se principalmente a Doença de Kawasaki, que afeta vasos de pequeno e médio calibre e a Síndrome de Ativação Macrofágica (CANNON *et al.*, 2023; KLAVINA *et al.*, 2023; CARDOSO *et al.*, 2022; TONG *et al.*, 2022; BUKULMEZ, 2021; SHAH; MUNOZ, 2020).

Para Matucci-Cerinic *et al.* (2020) — em discordância com a maioria dos autores — a Doença de Kawasaki e a SIM-P são espectros diferentes de uma mesma síndrome. Para os pesquisadores, o desenvolvimento de um fenótipo Kawasaki ou SIM-P, após o contato com SARS-CoV-2, dependerá de vários fatores como carga viral, virulência das cepas, idade da criança, intensidade ou cinética do sistema imunológico, fatores étnicos ou socioeconômicos, comorbidades (especialmente obesidade) e antecedentes genéticos.

Dentre as semelhanças clínicas da SIM-P e da Doença de Kawasaki estão a febre prolongada, inflamação multissistêmica, envolvimento mucocutâneo, diarreia, linfadenopatia e níveis elevados de marcadores inflamatórios. Entretanto, a Doença de Kawasaki é mais comum em crianças com menos de 5 anos de idade, enquanto a SIM-P é mais comum em uma população com idade superior a 5 anos (TONG *et al.*, 2022; SHAH; MUNOZ, 2020).

Outras diferenças distintas entre a Doença de Kawasaki e SIM-P é que os pacientes com COVID-19 desenvolveram linfopenia, plaquetopenia e hipoalbuminemia; já os pacientes de Kawasaki em choque não desenvolveram linfopenia ou trombopenia muito significativa,

que se reverte em 10 a 14 dias em trombocitose (BUKULMEZ, 2021). A revisão sistemática realizada por Cardoso *et al.* (2022) mostra que achados laboratoriais como a linfopenia e níveis extremamente altos de peptídeo natriurético ventricular (um marcador de insuficiência cardíaca) eram encontrados com frequência na SIM-P, mas não são características da Doença de Kawasaki.

A meta-análise realizada por Tong *et al.* (2022) confirma que SIM-P tem características específicas em comparação com a Doença de Kawasaki, sendo mais comum em crianças mais velhas apresentando um maior envolvimento respiratório e gastrointestinal e mais complicações como choque e miocardite, disfunção VE, regurgitação valvular, derrame pericárdico e pericardite. Seus resultados mostram menos sintomas de conjuntivite e níveis mais elevados de marcadores inflamatórios em relação à Doença de Kawasaki.

Os pediatras devem apresentar um alto índice de suspeita da SIM-P e aplicar a definição de caso proposta pela OMS enquanto estiver vigente a infecção pelo SARS-CoV-2 (TONG *et al.*, 2022; ARANGO *et al.*, 2021; SHAH; MUNOZ, 2020). Assim, diagnosticada no início do curso da doença, o emprego de terapias apropriadas torna-se a chave para resultados favoráveis (SHAH; MUNOZ, 2020).

## **TRATAMENTO E COMPLICAÇÕES**

A SIM-P e a Doença de Kawasaki são semelhantes no quadro agudo; tal similitude orientou grande parte dos algoritmos para o tratamento da SIM-P baseadas na terapêutica da Doença de Kawasaki. Não há algoritmos de tratamento universalmente aceitos (REIFF; CRON, 2022; LEE *et al.*, 2020). Muitas instituições e sociedades médicas publicaram diretrizes individuais que foram alteradas e adaptadas durante a pandemia (REIFF; CRON, 2022; DOVE *et al.*, 2021).

Em ambas as condições, o diagnóstico e o tratamento oportunos são críticos, ressaltando a necessidade de reconhecer as principais semelhanças e diferenças entre os dois diagnósticos (CANNON *et al.*, 2023; MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021).

A maioria das crianças diagnosticadas com SIM-P recupera-se rapidamente se o diagnóstico precoce e a terapêutica apropriada forem

instituídos. Os pacientes devem, idealmente, ser tratados em UTI para monitoramento rigoroso, principalmente se houver envolvimento cardiovascular (SHAH; MUNOZ, 2020).

Uma visão geral das medicações usadas demonstrada na revisão sistemática realizada por Cardoso *et al.* (2022) demonstra que o objetivo do tratamento é diminuir o estado inflamatório sistêmico e restabelecer o funcionamento adequado dos sistemas acometidos. Os autores observaram as seguintes opções e seus respectivos percentuais de uso: Imunoglobulina (50,70%), Agentes inotrópicos (45,07%), metilprednisonolna (31,69%), Aspirina (31,69%), Adrenalina (14,78%), norepinefrina (14,78%), milrinona (13,38%), heparina (7,04%), antibioticoterapia empírica (7,04%), esteroides (5,63%), corticoides não especificados (4,22%), dexametasona (4,22%), hidroxicloroquina (3,52%), prednisolona (2,11%), enoxaparina (2,11%), anakira (2,11%), antitérmicos (1,40%), menoperem (1,40%), toxilizumab (1,40%), Dobutamina (0,70%), vasopressina (0,70%), ivermectina (0,70%), Lopinavir e Ritonavir (0,70%), Oseltamivir (0,70%), Rituximab (0,70%), Redensevir (0,70%), remestemcel-L (0,70%), zinco (0,70%), vitamina C (0,70%), naproxeno (0,70%), furosemida (0,70%) e anticonvulsivante (0,70%).

O uso de imunomoduladores foram os mais utilizados no estudo de Lee *et al.* (2020), seguidos pelo uso de metilprednisolona em doses que variavam de 1 a 4 mg/kg/dia. Utilizou-se ainda o antagonista do receptor de IL-1 recombinante nas doses de 5 a 13 mg/kg/dia em pacientes que foram refratários ao uso de imunoglobulinas e glicocorticoides.

O tratamento farmacológico deve ser adaptado aos sinais/sintomas individuais observados, ou seja, lançar uso de IVIG com ou sem corticoterapia para características semelhantes à Doença de Kawasaki e as imunoterapias devem ser consideradas em casos graves (KISS *et al.*, 2021; DOVE *et al.*, 2021; SHAH; MUNOZ, 2020). Porém, uma preocupação da terapêutica com imunoglobulinas é o potencial inexplorado para desencadear uma resposta mediada por anticorpos, semelhante à que está subjacente a SIM-P (NIJMAN *et al.*, 2020). Outra consideração no tratamento da SIM-P é o uso da aspirina quando apresentar aneurisma coronariano em pacientes com fenótipo semelhante ao da Doença de Kawasaki ou com trombocitose (GOTTLIEB *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2020). Em crianças com disfunção ventricular grave, o tratamento com

heparina deve ser iniciado o mais rápido possível (SHAH; MUNOZ, 2020). Felizmente, a SIM-P responde bem aos protocolos de terapia agressiva implementados para a Doença de Kawasaki com alta dose de IVIG, alta dose de corticosteroide, inibição da interleucina 1 (IL-1) e anticoagulação com aspirina (BUKULMEZ, 2021).

Das crianças e adolescentes afetadas pela SIM-P investigadas no estudo de Toraih *et al.* (2021), 77,0% desenvolveram hipotensão, 68,1% entraram em choque e 41,1% tiveram lesão renal aguda. Cuidados intensivos foram necessários em 73,7% dos casos e apenas um caso de fatalidade relatado em que o paciente evoluiu à óbito. Os pacientes pediátricos receberam alta hospitalar após um tempo médio de internação de 6,77 dias.

Os protocolos podem servir como uma estrutura para balizar o manejo de pacientes com SIM-P, mas o cuidado deve ser individualizado de acordo com os sinais e sintomas do paciente, com a resposta ao tratamento e com a evolução das evidências médicas propostas na literatura (DOVE *et al.*, 2021).

## **PROGNÓSTICO**

O diagnóstico rápido, o manejo multidisciplinar e a supressão da inflamação sistêmica estão associados a um resultado favorável na maioria dos pacientes (MESIHOVIC-DINAREVIC, 2021; LEE *et al.*, 2020).

A revisão sistemática da literatura realizada por Cardoso *et al.* (2022) evidenciou que após a alta hospitalar houve continuidade terapêutica com aspirina em 2,81%, enalapril em 2,11%, prednisolona em 1,40%, enoxeparina em 0,70%, femotidina em 0,70% e esteroide em 0,70% dos pacientes que foram internados com diagnóstico de SIM-P. Foram registrados 7 óbitos no grupo de crianças analisadas, representando uma taxa de mortalidade de 4,92%.

Mesmo com o desconhecimento a respeito da fisiopatologia, sequelas e fatores de risco da SIM-P, observa-se que a maioria das crianças apresentam melhora significativa com o tratamento empregado (CARDOSO *et al.*, 2022; (HUSADA, 2020; JIANG *et al.*, 2020). As crianças podem receber alta hospitalar assim que seus marcadores laboratoriais inflamatórios estiverem normalizados; estarem afebris, bem

hidratados e sem necessidade de oxigênio complementar. O acompanhamento rigoroso pós-alta é muito importante, pois a história natural da SIM-P ainda não está totalmente elucidada (JIANG *et al.*, 2020).

A SIM-P, ainda que se mostre como uma ocorrência rara em crianças com COVID-19 positivo, se faz necessário o tratamento médico agressivo com equipe multidisciplinar e acompanhamento imediato e seguimento clínico de longo prazo, minimizando maiores comorbidades e óbitos (TORAIH *et al.*, 2021). Os casos suspeitos de SIM-P devem ser discutidos, ainda em estágio inicial, com especialistas em doenças infecciosas pediátricas e os cuidados intensivos devem ser indicados ainda no início de casos mais graves (NIJMAN *et al.*, 2020).

## **PREVENÇÃO DE MORBIDADE E MORTALIDADE**

Reconhecer as apresentações da SIM-P tem implicações importantes na identificação de crianças em risco de morte. Deve-se monitorar a função cardíaca e renal, pois as intervenções precoces em pacientes com SIM-P é fundamental para evitar maior morbidade e sequelas graves, como os aneurismas de artéria coronária (TORAIH *et al.*, 2021; NIJMAN *et al.*, 2020).

Todos os pacientes com suspeita de diagnóstico de SIM-P devem ser examinados para possível envolvimento cardiovascular, incluindo biomarcadores cardíacos, eletrocardiogramas (ECG) e ecocardiografia. Alterações patológicas nos ECGs foram detectadas em quase todos os pacientes SIM-P (n = 28, 96,6%) durante a fase aguda da doença. Na maioria dos casos, essas alterações foram transitórias e desaparecem no momento da alta (KLAVINA *et al.*, 2023).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pelo exposto, convém ressaltar que, com o decorrer do cenário pandêmico da COVID-19, conclui-se que as crianças não são imunes à infecção, mas apresentam quadros mais leves quando comparados aos adultos.

Contudo, elas podem desenvolver uma Síndrome hiperinflamatória que, apesar de rara, segundo bibliografia estudada neste trabalho,

apresenta maior incidência na faixa etária de 0-9 anos, no sexo masculino e na população negra, podendo ser fatal. Além disso, apesar da SIM-P ser associada à Doença de Kawasaki, notou-se em múltiplos artigos e estudos que apresentam diferenças quanto às suas patogêneses em termos de epidemiologia, gravidade e assinatura biológica.

A fisiopatologia da SIM-P, apesar de muito debatida, ainda não é um consenso, sendo defendida resumidamente como um fenômeno pós-infeccioso de COVID-19, o qual foi identificado e categorizado em 3 classes: SIM-P “verdadeira ou clássica”, com aumento das manifestações gastrointestinais e neurológicas; COVID aguda, com a maioria positiva para SARS-CoV-2 pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e negativa pela sorologia; e tipo de Kawasaki, com fenótipo semelhante ao da doença de Kawasaki pré-pandêmica. No entanto, apesar dessas inúmeras incertezas e pouco consenso sobre a SIM-P, seus critérios para diagnóstico foram estabelecidos pela OMS em 2021 em indivíduos com menos de 19 anos de idade, com febre por mais de 3 dias, associada a pelo menos dois dos seguintes comemorativos: erupção cutânea ou conjuntivite bilateral não purulenta ou inflamação mucocutânea; hipotensão ou choque; disfunção cardíaca ou envolvimento da artéria coronária; coagulação desordenada; sintomas gastrointestinais associados a marcadores séricos inflamatórios elevados, excluindo-se causas evidentes de inflamação.

No que diz respeito à clínica, percebe-se que todas as definições apresentam em comum a presença de febre prolongada, disfunção de múltiplos órgãos e evidência laboratorial de hiperinflamação. Quando pesquisados os sintomas mais prevalentes na SIM-P, verificou-se a duração da febre maior que 24h, erupções cutâneas, diarreia e vômito.

Outro ponto importante que deve ser ressaltado, é a questão da SIM-P ter se tornado a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças, desde o início da pandemia de SARS-CoV-2.

Ademais, sobre os exames laboratoriais, os artigos defendem que devem ser solicitados marcadores de necrose miocárdica, coagulograma, marcadores de inflamação, creatina quinase, lactato desidrogenase, hemograma, perfil renal, nível de vitamina D, teste de função hepática, triglicerídeos e amilase na presença de sintomas abdominais, RT-PCR de swab de orofaringe para SARS-CoV-2, hemocultura e teste de virologia.

Por fim, os exames de imagem recomendados incluem ecocardiograma e eletrocardiograma, preferivelmente, solicitados de maneira precoce.

A SIM-P apresenta semelhança clínica com a Doença de Kawasaki e a Síndrome de Ativação Macrofágica, sendo a semelhança com a primeira mais discutida e relatada na literatura. Condições semelhantes entre a SIM-P e a Doença de Kawasaki incluem febre prolongada, inflamação multissistêmica, envolvimento mucocutâneo, diarreia, linfadenopatia e níveis elevados de marcadores inflamatórios.

No que diz respeito ao tratamento da SIM-P, não há um consenso universal, sendo grande parte baseado na terapêutica da Doença de Kawasaki. Os pacientes graves devem ser tratados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo que os medicamentos mais utilizados são as imunoglobulinas, agentes inotrópicos, metilprednisolona e aspirina. Essas medidas terapêuticas têm mostrado melhora significativa no tratamento das crianças, apesar do pouco conhecimento até a data deste documento, sobre a SIM-P.

Diante disso, destaca-se a importância do reconhecimento precoce da SIM-P, com o objetivo de iniciar uma terapêutica precoce e eficiente, reduzindo assim as taxas de morbimortalidade dessa síndrome.

## REFERÊNCIAS

ARANGO, Y.; CORTÉS, A.; HENAO, J. P. G. *et al.* Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una visión desde la reumatología. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 28, n. 4, p. 289-299, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012181232030150X>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

BELAY, E. D.; ABRAMS, J.; OSTER, M. E. *et al.* Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.*, n. 175, v. 8, p. 83745. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

BUKULMEZ, H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. **Curr Rheumatol Rep.** n. 23, v. 8, p. 58. 2021.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-021-01028-4>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

CANNON, L.; CAMPBELL, M. J.; WU, E. Y. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Parallels in Pathogenesis and Treatment. **Current Allergy and Asthma Reports**, p. 1-10, 2023. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-023-01083-0>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

CARDOSO, A. M. S. et al. Principais manifestações clínicas da Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) associada a COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e168111231053-e168111231053, 2022. Disponível em:<<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31053/28940>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

DOVE, M. L.; JAGGI, P.; KELLEMAN, M. A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: survey of protocols for early hospital evaluation and management. **The Journal of pediatrics**, v. 229, p. 33-40, 2021. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347620312932>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

GODFRED-CATO, S.; BRYANT, B.; LEUNG, J. et al. COVID-19 - associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, n. 32, p. 1074, 2020. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/144554#B4>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

GOTTLIEB, M., BRIDWELL, R., RAVERA, J. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 49, p. 148-152, 2021. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675721004605>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

HUSADA, D. Multisystem inflammatory syndrome in children: Literature review. **Jurnal Widya Medika**, v. 6, n. 2, p. 136-164, 2020. Disponível em:< <http://journal.wima.ac.id/index.php/JWM/article/view/2788>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

JIANG, L.; TANG, K.; LEVIN, M. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 11, p. e276-e288, 2020. Disponível em:<[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30651-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30651-4/fulltext)>. Acesso em: 06 jun. 2023.

KALYANARAMAN, M.; ANDERSON, M. R. COVID-19 in Children. **Pediatric Clinics**, v. 69, n. 3, p. 547-571, 2022. Disponível em:<[https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955\(22\)00013-X/fulltext](https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955(22)00013-X/fulltext)>. Acesso em: 06 jun. 2023.

KISS, A.; RYAN, P. M.; MONDAL, T. Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 63, p. 101381, 2021. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1058981321000485>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

KLAVINA, L.; SMANE, L.; KIVITE-URTANE, A. *et al.*, Comparison of Characteristics and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome in Children. **Medicina**, v. 59, n. 3, p. 626, 2023. Disponível em:<<https://www.mdpi.com/1648-9144/59/3/626>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

LEE, P.Y.; DAY-LEWIS, M.; HENDERSON, L. A. *et al.* Distinct clinical and immunological features of SARSCoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. **J Clin Invest.**, n. 130, v. 11, p. 5942-5950. 2020. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/141113/pdf>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MATUCCI-CERINIC, C.; CAORSI, R.; CONSOLARO, A. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: unique disease or part of the Kawasaki disease spectrum? **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 680813, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.680813/full>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MESIHOVIC-DINAREVIC, S. COVID-19 and children. **Journal of Health Sciences**, v. 11, n. 1, p. 57-59, 2021. Disponível em:< <https://jhsci.ba/ojs/index.php/jhsci/article/view/1194>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

NIJMAN, R. G.; GUCHTENAERE, A.; KOLETZKO, B. *et al.* Pediatric inflammatory multisystem syndrome: statement by the pediatric section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. **Frontiers in pediatrics**, v. 8, p. 490, 2020. Disponível em:< <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00490/full>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

PÉREZ-GÓMEZ, H. R.; MORFÍN-OTERO, R.; GONZÁLEZ-DÍAZ, E. *et al.* The multifaceted manifestations of multisystem inflammatory syndrome during the SARS-CoV-2 pandemic. **Pathogens**, v. 11, n. 5, p.

556, 2022. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2076-817/11/5/556>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

REIFF, D. D.; CRON, R. Q. Who would have predicted multisystem inflammatory syndrome in children? **Current Rheumatology Reports**, v. 24, n. 1, p. 1-11, 2022. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-022-01056-8>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

RICHARDSON, W. S.; WILSON, M. C.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R. S. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP J Club**. v. 123, n. 3, p 12-3, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582737/>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

RIPHAGEN, S.; GOMEZ, X.; GONZALEZ-MARTINEZ, C.; WILKINSON, N.; THEOCHARIS, P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic, **The Lancet**, v. 395, Issue 10237, 2020, p. 1607-1608, ISSN 0140-6736. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)>. Acesso em: 06 jun. 2023.

SHAH, S. K.; MUNOZ, A. C. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças na Pandemia de COVID-19. **Indian J Pediatr**, n. 87, p. 671-673 (2020). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12098-020-03440-7>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

SHER, E. K.; ČOSOVIĆ, A.; DŽIDIĆ-KRIVIĆ, A. *et al.* COVID-19 a triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases. **Life Sciences**, p. 121531, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523001650>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TIWARI, V.; DANIEL, A. A. Multisystem inflammatory syndrome in children: a year in review. **Eur J Rheumatol**, v. 9, n. 3, p. 167-175, 2022. Disponível em: < <https://eurjrheumatol.org/Content/files/sayilar/234/EJR%20Temmuz%202022-66-74.pdf>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TONG, T.; YAO, X.; LIN, Z. *et al.* Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Rheumatology**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2022. Disponível em: <<https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-022-00771-x>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TORAIH, E.A.; HUSSEIN, M. H.; ELSHAZLI, R. M. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. **World Journal of Pediatrics**, v. 17, p. 141-151, 2021.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-021-00419-y>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

YEUNG, R. S.; FERGUSON, P. J. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? **J Clin Invest.**, n. 130, v. 11, p. 5681-5684. 2020. Disponível em:<<https://10.1172/JCI141718>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

## VARICELA

Leyde Maria Frazão Sousa

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1445092049390422>

<https://orcid.org/0000-0001-8609-6565>

Alinne Aurélio Carneiro Teixeira

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3178352320383013>

<https://orcid.org/0000-0002-8853-6867>

Eduardo Matias dos Santos

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/3219531905466112>

<https://orcid.org/0009-0007-0774-5709>

Giordana Oliveira Duarte

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/7718481971909720/>

<https://orcid.org/0000-0001-9072-7673>

Juliana Oliveira

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/2265058297753276>

<https://orcid.org/0009-0000-6665-6318>

Taison Pereira Mendes

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8555064784776828>

<https://orcid.org/0009-0009-1996-7979>

**RESUMO:** A Varicela é uma doença exantemática, febril e aguda, frequente na infância, e é causada pelo vírus varicela-zóster. A partir da relevância dessa patologia na pediatria, foi realizada uma revisão de literatura sobre essa doença, sendo que foram selecionados 29 artigos sobre o tema em diferentes bases de dados, com data de publicação no período compreendido entre 2004 e 2023.

Geralmente, essa doença tem evolução leve, apresentando inicialmente lesões pruriginosas do tipo exantema maculopapular, que evoluem para vesículas, pústulas, e depois, crostas, acompanhada de sintomas inespecíficos, e pode ter manifestações oftalmológicas. Essa patologia é responsável também por internações na Pediatria, principalmente devido complicações que podem ocorrer, como a infecção das lesões por bactérias, e mais raramente, podem ocorrer infecções do sistema nervoso central. O diagnóstico é essencialmente clínico, e não há tratamento específico. Frequentemente, medicações sintomáticas e repouso fazem parte do tratamento. A vacinação contra varicela tem diminuído a ocorrência dessa doença nas crianças, sendo que a partir de 2013, as crianças passaram a receber aos 15 meses a vacina tetravalente (SCRV), e aos 4 anos, crianças recebem dose da vacina contra a varicela.

Palavras-chave: varicela; vírus da varicela-zóster; vacina tetravalente; pediatria.

**ABSTRACT:** Chickenpox is an exanthematic, febrile and acute disease, common in childhood, and it is caused by the varicella-zoster virus. Based on the relevance of this pathology in pediatrics, a literature review on this disease was carried out, and 29 articles on the subject were selected from different databases, with a publication date in the period between 2004 and 2023. Generally, this disease has a mild evolution, initially presenting pruritic lesions of the maculopapular exanthema type, which evolve into vesicles, pustules and later, crusts, accompanied by nonspecific symptoms, and may have ophthalmological manifestations. This pathology is also responsible for hospitalizations in Pediatrics, mainly due to complications that may occur, such as infection of lesions by bacteria, and more rarely, infections of the central nervous system. The diagnosis is essentially clinical, and there is no specific treatment. Symptomatic medications and bed rest are often part of the treatment. Vaccination against chickenpox has reduced the occurrence of this disease in children, and from 2013, children began to receive the tetravalent vaccine (SCRV) at 15 months, and at 4 years of age, children receive a dose of the vaccine against chickenpox.

Keywords: chickenpox; varicella zoster virus infection; chickenpox vaccine; pediatrics.

## INTRODUÇÃO

A Varicela (comumente chamada de “Catapora” no Brasil) é uma infecção viral primária aguda, febril e muito contagiosa, que se caracteriza pelo aparecimento de exantema com aspecto maculopapular e de

distribuição centrípeta, que posteriormente evolui com aspecto vesicular, e rapidamente depois, evolui para pústulas e, posteriormente, forma crostas secas não infecciosas, em três a sete dias (BRASIL, 2022).

Essa doença ocorre principalmente na infância, sendo considerada uma doença leve e de fácil resolução, sendo que é menos frequente a varicela ser grave em crianças, porém pode ocorrer essa gravidade devido ao risco de disseminação viral para órgãos internos (pulmões, fígado, cérebro, coração e rins). Esses casos de gravidade, na infância, são mais comuns em menores de um ano de idade, desnutridos e imunodeprimidos. O agente etiológico da Varicela é o vírus varicela-zoster (VVZ), um alfa herpesvírus da família Herpesviridae, sendo que depois da resolução dessa patologia, o VVZ continua latente nos gânglios espinhais da raiz dorsal e pode ocorrer a reativação desse vírus em qualquer fase da vida, mais frequentemente em uma idade mais avançada, levando à patologia Herpes-zóster (MOTA; CARVALHO-COSTA, 2016).

As principais complicações da Varicela na infância são: em 1º lugar - a infecção secundária da pele por bactérias piogênicas (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), que pode levar ao risco de sepse e de infecções focais, como a pneumonia; e, em segundo lugar, podem ocorrer complicações associadas ao sistema nervoso central (PINTO *et al.*, 2021).

A vacina contra a varicela é importante na prevenção de casos da doença, e a partir de 2013, começou no Brasil, a vacinação universal contra a varicela, por meio do Programa Nacional de Imunizações (MOTA; CARVALHO-COSTA, 2016).

## **METODOLOGIA**

A revisão de literatura foi a estratégia utilizada para este estudo. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo Scielo, Medline e Lilacs, a partir da seguinte combinação de descritores: “varicela”; “vírus da varicela-zóster”; “vacina tetravalente”; “pediatria”.

Após a escolha dos artigos e livros utilizados, foi feita a triagem e fichamentos desse material selecionado, destacando-se aqueles que contivessem maior valor informativo. Como critério de busca dessa bibliografia, foram selecionados os artigos e livros relacionados ao tema,

e que estavam disponíveis em sua íntegra e na língua portuguesa ou inglesa, e que foram publicados entre os anos de 2004 e 2023. Os documentos foram acessados entre junho e julho de 2023.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A varicela é uma doença sazonal que apresenta relação com a densidade demográfica, contato com hospedeiro, latitude, temperaturas extremas (muito quente ou frio, com maior relação com o frio), umidade (facilitação da formação e disseminação de aerossóis) e baixa relação com a precipitação (HUANG, 2022; GUEVARA *et al.*, 2023).

Após a implementação de vacina regular, houve drástica redução nos casos de varicela (em quantidade e duração de surtos), foram evitadas as formas mais graves da doença e houve a diminuição drástica do número de lesões, principalmente após a recomendação da segunda dose. A maior parte dos casos tem sido observada em pessoas não vacinadas ou que receberam apenas a primeira dose. Em surtos, por vezes, observa-se que crianças com duas doses da vacina são menos afetadas que as crianças com histórico prévio da doença. A vacinação de emergência de pessoas suscetíveis tem apresentado resultados positivos com a prevenção de epidemias e encurtamento dos surtos (SILVA *et al.*, 2020; BRASIL, 2021; LEUNG *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2020).

Estima-se 70 milhões de casos de varicela ao ano em crianças ao redor do mundo, no ano de 2019 foram registrados 14.553 óbitos causados pela doença. Nos Estados Unidos a prevalência de varicela antes da vacinação regular em 1996 era de 1.500 por 100.000 habitantes. Essas taxas reduziram para 40 casos por 100.000 habitantes em 2005 onde a cobertura vacinal atingiu índices de 87,9%. Com a adesão a segunda dose de vacina houve nova redução de mais 83,6% para 3,9 casos por 100.000 em 2013-2014 com cobertura vacinal de 93,3% de duas doses (HUANG *et al.*, 2022; GUEVARA *et al.*, 2023; OTANI *et al.*, 2022).

No Brasil, a notificação de casos mais graves da varicela e óbitos passou a ser obrigatória em todo o território nacional com a Portaria nº 1271 de 6 de julho de 2014. Por este motivo só há dados estimados no Brasil que giram em torno de 3 milhões de casos ao ano (BRASIL, 2022; BRASIL, 2021). A região Sudeste apresentou maiores percentuais e a

região Centro-Oeste apresentou os menores índices de notificações. A vacina estava disponível a partir do ano de 2000 para grupos de alto risco, em 2002 para os povos indígenas, em 2012 a vacinação passou a ser regular em crianças de 15 meses e em 2018 foi introduzida a segunda dose em crianças entre 4 e 6 anos (DIAS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020).

Uma análise do período de 2008 a 2018, considerando as notificações do período pré e pós-vacinal, apontou taxa menor com um total de redução de 50,7%. Crianças de 1 a 4 anos apresentaram o maior número das notificações em ambos os períodos com uma média de metade das internações e os menores de um ano de aproximadamente um quarto das internações. Em relação a taxa de mortalidade, as crianças menores de um ano apresentaram maior suscetibilidade, representando mais da metade dos óbitos, o que pode indicar que elas não estão protegidas pela imunidade de rebanho idade, uma vez que não são contempladas na imunização. A cobertura vacinal em 2016 variou de 78 a 87% nas diversas regiões do Brasil (SILVA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2020).

Um outro estudo avaliou o período de 2010 a 2016 onde percebeu-se a redução de 47% e 57% de hospitalização e mortalidade da doença respectivamente. Nos anos de 2015 e 2016, devido à redução na taxa de vacinação, em decorrência da falta de imunobiológicos, houve aumento na taxa de internação hospitalar em menores de 1 ano e da faixa etária de 5 a 14 anos de idade (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Comumente o local de maior incidência de surtos são as creches e escolas, podendo ser alvos de maior cobertura vacinal, como no caso dos EUA onde a vacina é pré-requisito para adentrar às escolas. (DIAS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2022).

## **QUADRO CLÍNICO**

As manifestações clínicas da Varicela, surgem em geral, após 2 semanas desde a exposição, com um pródrómo de síndrome gripal: febre, mal-estar, perda do apetite e dor abdominal em certos casos, que perdura por 1 a 2 dias antes das erupções cutâneas (GOLDMAN, 2012).

A partir daí, as lesões da infecção evoluem de máculas eritematosas, para vesículas, pústulas e, por fim, crostas. Essas lesões ocorrem em sentido craniocaudal, iniciando em face, depois tronco e, finalmente,

extremidades, e costumam ser pruriginosas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

Como o paciente pode portar diferentes formas de lesão em um mesmo período, diz-se que o exantema é polimórfico (figura 1). A partir de uma semana, em média, formam-se, nos lugares que antecederam as lesões, máculas hipopigmentadas, que caem posteriormente; no entanto, em pacientes com lesões prévias na pele como queimaduras, abrasões, ou mesmo dermatite de fraudas (um tipo de dermatite atópica), as cicatrizes podem ser permanentes (ALBRECHT, 2023).

**Figura 1:** Exantema polimórfico na varicela



Fonte: Goldman (2012) e Albrecht (2023), adaptação equipe técnica.

Existe uma forma específica de infecção pelo vírus que ocorre intraútero, chamada Síndrome de Varicela Congênita, que costuma ocorrer no primeiro trimestre de gestação (GOLDMAN, 2012). Tal quadro, é marcado, na maioria dos casos, por restrição do crescimento intrauterino e lesões cutâneas ao nascimento. Ainda, é possível que ocorram defeitos oculares, como catarata, coriorretinite, nistagmo, microftalmia e síndrome de Horner; atrofia dos membros; e defeitos neurológicos, como atrofia cortical, convulsões e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (SPEER; EDWARDS; ARMSBY, 2023).

**Figura 2:** Lesões cicatriciais da varicela congênita



Fonte: MATIAS, C. L.; NERO, S. D.; BERTAGNO, J. R. (2010), adaptação equipe técnica.

Segundo um estudo epidemiológico sobre as características clínicas da varicela, 20% das crianças desenvolveram a doença (Varicela irruptiva) de forma oligossintomática ou, em certos casos, com exantema de caráter atípico. Felizmente, o risco de complicações e sequelas neurológicas foi menor do que entre as crianças não vacinadas expostas ao vírus (ALBRECHT, 2023).

## **ACHADOS OFTALMOLÓGICOS**

O vírus varicela zóster é o agente etiológico de 2 doenças distintas: varicela e herpes zóster. A infecção primária ocorre em geral durante a infância e permanece latente ao longo da vida em gânglios da raiz dorsal de nervos sensoriais ou de nervos cranianos. Posteriormente, o vírus pode ser reativado espontaneamente ou por gatilhos específicos, levando ao herpes zóster (que é raro na infância). O herpes zóster oftálmico (HZO) caracteriza-se pelo acometimento da divisão oftálmica do nervo trigêmeo (NC V) (KENNEDY; COHRS, 2010).

A doença ocular relacionada ao vírus varicela-zóster é decorrente da falta de vacinação, diagnóstico tardio, imunossupressão e idade avançada. A imunidade mediada por células específicas do vírus varicela zóster, que o torna latente, reforçada pela reexposição periódica ao

vírus varicela zóster (VZV), é um mecanismo importante para prevenir sua reativação em herpes zóster (KALOGEROPOULOS *et al.*, 2015).

O herpes zóster oftálmico pode afetar todas as estruturas oftálmicas, porém as complicações oculares mais graves são panuveíte, necrose retiniana aguda (ARN) e necrose retiniana externa progressiva (PORN) (WENSING *et al.*, 2011).

Edema unilateral, vesículas e eritema nas pálpebras, testa e couro cabeludo são comuns em pacientes com HZO. À longo prazo, a cicatrização da pálpebra pode levar a triquíase, lagoftalmo e outras alterações anatômicas graves o suficiente a demandar tratamento cirúrgico. Em resposta à replicação viral, os pacientes geralmente desenvolvem ceratite pontilhada epitelial, caracterizada pelo edema das células epiteliais e podem desenvolver pseudodendritos, os quais coram com a fluoresceína e principalmente com rosa bengala (LIESEGANG, 2008).

Tipicamente, a uveíte se apresenta como iridociclite granulomatosa ou não granulomatosa, com atrofia iriana isquêmica e setorial. Como complicação, a trabeculite pode levar ao glaucoma secundário. Além disso, o VZV pode afetar a retina, de maneira que HZO torna-se a principal causa de necrose retiniana aguda, síndrome de mau prognóstico ocular. A mesma é caracterizada por retinite de lesões branco-amareladas profundas que progridem lentamente, se tornando coalescentes (BODAGHI, 2004).

O tratamento da HZO é baseado em medidas de suporte que podem propiciar alívio sintomático aos pacientes, através de lágrimas artificiais, compressas frias e analgésicos. Na fase aguda, deve ser introduzidos antivirais sistêmicos (oral ou intravenoso) e podem ser necessários antibióticos e corticoides, além de tratamentos específicos para as possíveis complicações. Os antivirais são recomendados em todos os casos de HZO de maneira precoce, com a recomendação de até 72h seguintes ao aparecimento das lesões vesiculares ( SANJAY *et al.*, 2011; ZHU, ZHU, 2014; MINOR, PAYNE, 2021).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico pode ser feito clinicamente, durante a fase exantemática, através da inspeção de lesões em diferentes estágios,

indagando sobre sintomas do período prodrômico, como febre e mal-estar. Nesse ínterim, outras infecções que podem mimetizar casos de varicela incluem infecções por enterovírus, dermatite atópica ou sarampo atípico (GOLDMAN, 2012).

No entanto, as erupções em tais doenças têm um aspecto morbiliforme, com um componente hemorrágico. Ainda, uma doença que se assemelha bastante com a varicela é a riquetsiose variceliforme, mas a história de uma lesão precursora no local de picada do ácaro auxilia na diferenciação. Por fim, um diagnóstico que deve ser considerado como diferencial é a varíola dos macacos; nela, as lesões são maiores e, com o avanço da doença, elas adquirem o mesmo estágio de evolução. Com isso, associando o histórico recente de viagem para lugares endêmicos e o aspecto das lesões, o diagnóstico de varíola dos macacos deve vigorar (KASPER *et al.*, 2020).

Entretanto, exames complementares podem ser solicitados em caso de dúvida diagnóstica. Dentre eles, a inspeção do líquido vesicular através da reação em cadeia da polimerase (PCR) possui maior sensibilidade e especificidade. A detecção de anticorpos pode ser feita pelo método de imunofluorescência indireta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

A sorologia do VZV é crucial para determinar a necessidade de profilaxia pós-exposição em pacientes de risco. O esfregaço das lesões pelo método de Tzanck tem uma sensibilidade relativamente baixa, haja vista que as células gigantes multinucleadas são vistas tanto na varicela quanto em outras doenças, como herpes simples (GOLDMAN, 2012; KASPER *et al.*, 2020).

## **TRATAMENTO**

A varicela é uma doença de curso autolimitado, sendo assim, o tratamento em crianças previamente híginas é essencialmente sintomático, tendo como principais objetivos a prevenção de infecções bacterianas secundárias e o alívio dos sintomas, principalmente o prurido. Os cuidados a serem realizados são higiene local, prescrição de medicamentos antipruriginosos (exemplo: anti-histamínicos) e aparar as unhas a fim de evitar lesões por escarificações. Se houver febre pode-se

usar dipirona ou ibuprofeno (ALBRECHT, 2023; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

É importante destacar que até 25% dos pacientes com varicela podem ter algum grau de lesão hepática, sendo assim, o ácido acetilsalicílico está contraindicado devido ao risco elevado de síndrome de Reye. O paracetamol pode ser utilizado, porém com cautela, devido à proximidade entre sua dose terapêutica e sua dose tóxica. (ALBRECHT, 2023).

Dito isto, a terapia antiviral é recomendada apenas em situações especiais, como características específicas do paciente, extensão da doença e resposta ao tratamento inicial. O Aciclovir é a droga de escolha e deve ser feito por via oral na dose de 20 mg/kg/dose (máximo 800 mg/dose) de 6/6 horas, por 5 dias, para tratar varicela em crianças saudáveis que apresentem risco de doença moderada a grave, tais como: crianças com idade maior que 12 anos, aquelas com mais de 12 meses de idade que apresentem transtornos cutâneos ou pulmonares crônicos, crianças que recebem terapia contínua ou intermitente de corticosteroides ou que estejam recebendo terapia com salicilatos por longo prazo e possíveis casos secundários dentre os contactantes familiares. O medicamento deve ser iniciado dentro de 24 a 72 horas após o início do exantema, a fim de ser mais efetivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

A terapia intravenosa com Aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup> ou 10 mg/kg EV de 8/8 horas, por 7 a 14 dias) é indicada de rotina na doença grave e na infecção de pacientes imunocomprometidos e pode ser iniciado mesmo após 72 horas da aparição da erupção. A utilização de antibióticos só deve ser recomendada em caso de infecção bacteriana concomitante comprovada, e no caso de outras complicações estas devem ser abordadas com suas terapias específicas (BRASIL, 2022; ALBRECHT, 2023; (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2022).

## **PREVENÇÃO**

As medidas preventivas e de controle contra a Varicela, tem o objetivo de reduzir: a ocorrência de casos graves da patologia, a disseminação do vírus e o número de internações, complicações e óbito pela doença. Assim, a vacinação e a profilaxia com a imunoglobulina humana antivariçela são

implementados no Brasil como medidas preventivas e de controle desta infecção (PINTO *et al.*, 2021; BRASIL, 2022).

No ano de 2013, o Programa Nacional de Imunização do Brasil introduziu no calendário vacinal o imunizante contra o vírus varicela zóster por meio da vacina tetravalente viral— sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Ademais, com a evolução dos dados científicos, em 2018, adicionou uma segunda dose para contra o vírus (RIBEIRO *et al.*, 2020).

No seguimento de rotina, está disponível a vacinação para a população pediátrica da seguinte forma: aos 15 meses de idade, sendo que recebem a primeira dose com a vacina tetra viral as crianças que já receberam uma dose da tríplice viral e, na indisponibilidade da tetraviral, administrar tríplice viral mais varicela (atenuada); aos 4 anos de idade, recebem a segunda dose com vacina varicela (atenuada, de modo que as crianças não vacinadas oportunamente podem receber essa vacina até 6 anos, 11 meses e 29 dias e, na indisponibilidade da vacina varicela, essa dose poderá ser realizada com a tetra viral; aos povos indígenas a partir de os 7 anos não vacinados ou sem comprovação vacinal poderá ser administrar uma ou duas doses de varicela (atenuada), a depender do laboratório produtor. Além disso, há algumas indicações especiais, as quais alguns indivíduos receberam o imunizante seguindo outras recomendações (BRASIL, 2022).

Sendo assim, após o contato com caso suspeito ou confirmado de varicela as crianças também devem ser imunizadas. Com isso, o seguimento será do seguinte modo: os infantis a partir de 9 meses até 11 meses e 29 dias receberão uma dose de vacina varicela (atenuada), a depender do laboratório produtor e não será considerada essa dose como válida para a rotina e manterá o esquema vacinal. Em crianças entre 12 e 14 meses de idade será antecipada a dose de tetra viral naquelas já vacinadas com a primeira dose da tríplice viral, e esta será considerada como a dose válida para a rotina de vacinação. Já os indivíduos entre 15 meses e menores de 5 anos de idade serão vacinados conforme as indicações do calendário de vacinação. Enquanto isso, crianças de 5 a 12 anos receberão uma dose de vacina varicela (atenuada). Por fim, em pessoas a partir de 13 anos poderão ser administradas uma ou duas doses, a depender do laboratório produtor e, quando houver indicação

de duas doses, será considerado o intervalo de quatro semanas entre elas (BRASIL, 2022).

Nesse sentido, a vacinação induz imunidade através do vírus vivo atenuado e sua eficácia mostrou-se alta: 70 a 90% na prevenção contra qualquer forma de varicela e de 95 a 100% na prevenção da doença grave. Entretanto, por possuir o vírus vivo atenuado, alguns indivíduos têm contraindicação para recebê-la, que são os pacientes imunodeprimidos, pessoas que fazem uso de terapia imunossupressora, por pelo menos durante o período de três meses após a suspensão de terapia imunodepressora ou um mês, em caso de corticoterapia e, aqueles que manifestaram reação anafilática à dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes. Para esses pacientes, é indicado a profilaxia com a imunoglobulina humana antivaricela (RIBEIRO *et al.*, 2020; BRASIL, 2022).

A imunização passiva por meio da imunoglobulina humana antivaricela é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o vírus da varicela. Nesse contexto, a dose recomendada é de 125 UI/10 kg de peso, com dose máxima de 625 UI, no período de até 96 horas após a exposição. Essa forma de prevenção possui como contraindicação apenas para os indivíduos que sofreram anafilaxia à dose anterior. Sendo assim, é indicado, principalmente, para crianças imunodeprimidas; infantis com menos de 1 ano de idade em contato hospitalar com o vírus; recém-nascidos de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto; recém-nascidos prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela; recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação ou com menos de 1.000g ao nascer, independentemente de história materna de varicela (BRASIL, 2022).

Por fim, além dos imunizantes, outras medidas profiláticas estão indicadas, já que se trata de uma infecção altamente contagiosa, transmissível por meio de aerossóis. Dessa maneira, lavar as mãos após tocar nas lesões e promover desinfecção concorrente dos objetos contaminados com secreções nasofaríngeas se torna imprescindível. Além disso, o isolamento de contato até a fase de crosta é essencial para os pacientes internados, assim como as crianças com varicela só devem retornar à escola após todas as lesões terem evoluído para crostas (BRASIL, 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da Varicela na Pediatria tem relevância, pois trata-se de uma infecção viral de distribuição mundial, e que tem elevada incidência na população pediátrica. Na maioria das vezes, essa patologia tem evolução benigna, sendo caracterizada principalmente por lesões de pele. Dentre as complicações da doença na infância, a forma mais comum é a infecção cutânea bacteriana secundária, e as complicações da Varicela nas crianças, geralmente estão relacionadas com a ausência da vacinação e com a imunodepressão dos indivíduos.

A vacinação contra a Varicela é muito importante, e deve ser realizada de rotina, para oferecer proteção às crianças, diminuir o risco de adoecimento nesse grupo, e para prevenir as formas graves da doença.

## REFERÊNCIAS

ALBRECHT, M. A. Clinical features of varicella - zoster virus infection: Chickenpox. Update®,2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinicalfeaturesofvaricellazostervirusinfectionchickenpox?search=VARICELA&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinicalfeaturesofvaricellazostervirusinfectionchickenpox?search=VARICELA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) . Acesso em: 30 jun. 2023.

ALBRECHT, M. A. Treatment of varicella (chickenpox) infection. UpToDate. Disponível em: < [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-varicella-chickenpox-infection?search=varicela%20crian%C3%A7as&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-varicella-chickenpox-infection?search=varicela%20crian%C3%A7as&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 05 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / **Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 420, de 02 de março de 2022. Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos

e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília, **Diário Oficial da União**, 2022.

BODAGHI B. Uveíte viral. J Fr Ophthalmol. maio de 2004; 27 (5):528–37. PMID: 15179312.

DIAS, A. C.; RODRIGUES, L. R.; NUNES, A. A. Major Article Impact of vaccination on the incidence of varicella hospitalizations in a state in Southeast Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n. 3, p.359-366,2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.03.001>>. Acesso em: 8 de jul. 2023.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil - **Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012

GUEVARA, L. A. B., GOULT, E., RODRIGUEZ, D., *et al.* Delineating the seasonality of varicella and its association with climate in the tropical country of Colombia. **The Journal of infectious diseases**. jiad244, 2023. Advance online publication. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/infdis/jiad244>>. Acesso em: 8 de jul. 2023.

HUANG, J.; WU, Y.; WANG, M.; *et al.* The global disease burden of varicella-zoster virus infection from 1990 to 2019. **Journal of Medical Virology**, v.94, n.6, p.2736-2746, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.27538>>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

KALOGEROPOULOS, C.D.; BASSUKAS, I.D.; MOSCHOS, M.M.; TABBARA, K.F.; Eye and Periocular Skin Involvement in Herpes Zoster Infection. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2015 Winter;4(4):142-156. PMID: 27800502; PMCID: PMC5087099.

KASPER, D. L.; *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

KENNEDY, P.G.; COHRS, R.J. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary. *J Neurovirol*. 2010;16(6):411-8. PMID: 20874010.

LEUNG, J., LOPEZ, A. S., & MARIN, M. Changing Epidemiology of Varicella Outbreaks in the United States During the Varicella Vaccination Program, 1995-2019. **The Journal of infectious diseases**, v. 226 n.4, p.400-406, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/infdis/jiac214>>. Acesso em: 8 de jul. 2023.

LIESEGANG T.J. Herpes zóster oftálmico história natural, fatores de risco, apresentação clínica e morbidade. **Oftalmologia**. fevereiro de 2008; 115 (2 suplementos):S3–12. PMID: 18243930

LIU, B.; LI, X.; YUAN, L.; et al. Analysis on the epidemiological characteristics of varicella and breakthrough case from 2014 to 2022 in Qingyang City. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v.19, n.2, p. 2224075, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2224075>>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

MATIAS, C. L.; NERO, S. D.; BERTAGNO, J. R. Perinatal varicella. v. 8, n. 1, p. 122–123, 1 mar. 2010.

MINOR M.; PAYNE E. Herpes Zoster Ophthalmicus. [Updated 2021 Jan 5]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557779/> Acesso em: 6 de jul. 2023.

MOTA, A. de M., CARVALHO-COSTA F. A. Varicella zoster virus related deaths and hospitalizations before the introduction of universal vaccination with the tetraviral vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Jul;92(4):361–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.10.003>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

OTANI, N.; SHIMA, M.; YAMAMOTO, T.; OKUNO, T. Effect of Routine Varicella Immunization on the Epidemiology and Immunogenicity of Varicella and Shingles. **Viruses**, v. 14, n. 3 p. 588, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v14030588>>. Acesso em 6 de jul. 2023.

PINTO, I. C. T.; DINIZ, L. M. O.; CARVALHO, L. K. de .; RESENDE, L. S.,; SILVA, H. B. de A e ; ARAÚJO, R. F. de A.; et al. Number of cases of varicella and hospitalization in a pediatric reference hospital in Brazil after introducing the vaccine. **Revista Paulista de Pediatria**, 2021; 39: e2019215. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019215>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

RIBEIRO, M. Z.; KUPEK, E.; RIBEIRO, P. V. Z.; PINHEIRO, C.E.A. Impact of the tetra viral vaccine introduction on varicella morbidity and mortality in the Brazilian macro regions. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n.6, p.702–9, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.009>>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

SANJAY S.; HUANG P.; LAVANYA R. Herpes zoster ophthalmicus. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Feb;13(1):79-91. DOI 10.1007/s11940-010-0098-1. PMID: 21063920.

SPEER, M.; EDWARDS, M.; ARMSBY, C. Varicella-zoster infection in the newborn. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/varicella-zoster-infection-in-the-newborn?source=history>>. Acesso em: 6 jul. 2023.

SILVA, A. L. M.; GOUVÊA J. S.; SILVA A. N. M. R.; MACHADO L. F. A.; MONTEIRO J. C.; AZEVEDO V. N. et al. Impact of chickenpox vaccination on morbidity and mortality rates in Brazil. **Brazilian Journal of Health Review**, v.3, n.4, p.7236–49, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-003>>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Tratado de Pediatria – 5<sup>o</sup> Edição. Barueri [SP]: Manole, 2022.

SUN, X.; ZHU, Y.; SUN, H.; XU, Y.; ZHANG, L.; WANG, Z. Comparison of varicella outbreaks in schools in China during different vaccination periods. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v.18, n.6, p.2114255, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2114255>>. Acesso em: 6 de jul. 2023.

WANG J, XU Z, GAO Q. Varicella outbreaks in schools and kindergartens in Shanghai, China from 2011 to 2020. *PLoS One*. v.17, n.6, p.e0270630, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270630>>. Acesso em: 8 de jul. 2023.

WENSING B.; GROOT-MIJNES J.D.; ROTHOVA A. Variantes necrotizantes e não necrotizantes da uveíte herpética com envolvimento do segmento posterior. *Arco Oftalmol.* abril de 2011; 129 (4):403–8. PMID: 21149747.

ZHU H.L. Ocular herpes: the pathophysiology, management and treatment of herpetic eye diseases. *Virologica Sinica* [Internet]. 2014 dez;29(6):327-42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12250-014-3539-2>. Acesso em: 06 de jul. 2023.

# INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Raquel Alves Tobias

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/5799746462113255>

<https://orcid.org/0009-0005-0273-4678>

Ana Luísa Gonçalves Felipe

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/1492332862426457>

<https://orcid.org/0000-0001-5993-9694>

Marcus Emilio Costa Maciel

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins

<http://lattes.cnpq.br/8314857937300897>

<https://orcid.org/0009-0007-2419-8188>

Samara Tavares Cruz

Universidade Federal do Norte do Tocantins

<https://lattes.cnpq.br/1313890110268517>

<https://orcid.org/0000-0003-1560-2170>

**RESUMO:** O Vírus Sincicial Respiratório atinge, especialmente lactentes e crianças menores de 2 anos de idade e é a segunda principal causa de morte pós-neonatal no primeiro ano de vida nessa faixa etária em todo o mundo. Reconhecer os fatores de risco é crucial, principalmente, em prematuros e pacientes com comorbidades, que apresentam maiores taxas de internação e complicações. O objetivo deste trabalho é verificar a infecção respiratória pelo vírus sincicial na pediatria apresentando suas definições, epidemiologia, fisiopatologia, classificação, diagnóstico, exames complementares, diagnóstico diferencial, complicações, tratamento, desfecho/prognóstico e prevenção. A metodologia empregada foi uma revisão de literatura que contemplou trabalhos desenvolvidos nos últimos 10 anos. Notou-se que crianças menores frequentemente desenvolvem infecções no trato respiratório inferior, enquanto crianças maiores apresentam sintomas no trato respiratório superior. O diagnóstico é baseado na suspeita clínica e pode ser confirmado por exames laboratoriais. O tratamento é principalmente sintomático, com hospitalização necessária em casos graves. Dentre as formas de prevenção, as medidas de

higiene e isolamento nosocomial e a imunoprofilaxia passiva com Palivizumabe para grupos de risco são recomendadas.

Palavras-chave: Vírus Sincicial Respiratório; Crianças; Infecção.

**ABSTRACT:** Respiratory Syncytial Virus strikes especially infants and children under 2 years of age and is the second leading cause of post-neonatal death in the first year of life in this age group worldwide. Recognizing risk factors is crucial, especially in premature infants and patients with comorbidities, who have higher rates of hospitalization and complications. The objective of this study is to verify respiratory syncytial virus infection in pediatrics, presenting its definitions, epidemiology, pathophysiology, classification, diagnosis, complementary exams, differential diagnosis, complications, treatment, outcome/prognosis and prevention. The methodology used was a literature review that included works developed in the last 10 years. It has been noted that younger children often develop infections in the lower respiratory tract, while older children have symptoms in the upper respiratory tract. The diagnosis is based on clinical suspicion and can be confirmed by laboratory tests. Treatment is mainly symptomatic, with hospitalization required in severe cases. Among the forms of prevention, hygiene and nosocomial isolation measures and passive immunoprophylaxis with Palivizumab for risk groups are recommended.

Keywords: Respiratory Syncytial Virus; Childrens; Infeccion.

## INTRODUÇÃO

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) promove um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo causar desde uma infecção leve no trato respiratório superior a uma infecção grave no trato inferior, como bronquiolite e pneumonia (BINNS *et al.*, 2022).

Esse vírus acomete principalmente a faixa etária dos lactentes e crianças menores de 2 anos de idade e é a segunda principal causa de morte pós-neonatal no primeiro ano de vida entre lactentes em âmbito mundial (BOLONETTI; ALMEIDA, 2017).

Conforme Shang *et al.* (2021) lactentes acima de 6 meses compreendem 46% da mortalidade total pelo VSR, é de extrema importância identificar os fatores de risco do paciente, uma vez que a prematuridade e outras comorbidades estão associadas a maiores taxas de internações e complicações, como insuficiência respiratória aguda (IRpA).

Nesse panorama, este trabalho visa verificar a infecção respiratória pelo vírus sincicial na pediatria apresentando suas definições, epidemiologia, fisiopatologia, classificação, diagnóstico, exames complementares, diagnóstico diferencial, complicações, tratamento, desfecho/prognóstico e prevenção.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se um mapeamento sistemático da literatura sobre o Vírus Sincicial Respiratório. Para isso, utilizou-se como ferramenta de busca a plataforma Google Scholar®, com os seguintes descritores: pediatria, vírus sincicial respiratório, infecções respiratórias, artigos de revisão. Os critérios de exclusão foram trabalhos anteriores a ano de 2013 e sem patentes. A pesquisa foi realizada no dia 10 de junho de 2023.

A pesquisa inicial demonstrou 102 resultados. Assim, realizou-se a leitura do título e do resumo de cada artigo, sendo que 50 documentos foram extraídos, observando os objetivos desta revisão, e armazenados na biblioteca do Google Scholar®. Posteriormente, realizou-se a leitura dos documentos pré-selecionados, restando, então, 20 documentos que atendiam aos objetivos propostos neste trabalho.

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÃO**

O Vírus Sincicial Respiratório é um vírus RNA linear de fita negativa, do gênero *Orthopneumovirus* e da família *Pneumoviridae*, que possui dois subtipos: A, responsável por ocasionar patologias de curso mais grave e B. A ocorrência de mais de um subtipo e as mutações anuais das cepas, justificam alguns aspectos relacionados à infecção pelo VSR: infecção do lactente, reinfecções e falha na criação de vacinas eficazes (RIMA *et al.*, 2017; OBANDO-PACHECO *et al.*, 2018; SHANG *et al.*, 2021).

O período de incubação ocorre de quatro a seis dias e a transmissão se dá pela entrada viral na mucosa nasofaríngea do hospedeiro, após contato direto com secreções contaminadas, como saliva ou muco, ou exposição às gotículas e aerossóis. Durante a primo-infecção, a taxa de

eliminação viral para o ambiente é bem maior, em comparação às reinfecções (SHANG *et al.*, 2021).

## **EPIDEMIOLOGIA**

A infecção pelo VSR é de caráter mundial e ocorre de maneira sazonal. Especialmente em relação ao Brasil, localizado no hemisfério sul e de clima tropical, os casos identificados são prevalentes durante as estações chuvosas, iniciando a temporada de atendimentos de casos em janeiro/fevereiro nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste e em fevereiro/março nas demais regiões e finalizando em junho. Na região Norte, os picos de infecção ocorrem na segunda semana de abril. Em geral, todas as faixas etárias podem ser infectadas, mas particularmente lactentes e crianças menores de 2 anos são as mais afetadas, principalmente por volta dos 5 meses de idade (OBANDO-PACHECO *et al.*, 2018; JAIN *et al.*, 2015).

De todas as crianças até o primeiro ano de vida que são acometidas por alguma infecção respiratória, cerca de 17% são internadas e o VSR entra como principal agente etiológico, seguido de outros como adenovírus, enterovírus, rinovírus A, B e C e vírus da Parainfluenza humana. Vale ressaltar que somando a população infantil hospitalizada e não hospitalizada, o VSR é responsável por 60-70% das infecções e os pacientes acometidos podem estar coinfectados em  $\frac{1}{3}$  dos casos (SOUZA *et al.*, 2016; STEIN *et al.*, 2017).

As taxas de internação pelo VSR são maiores em crianças menores de 6 meses, chegando a 20 internações por insuficiência respiratória aguda para cada 1000 acometidos e em prematuros menores que 1 ano (64 a cada 1000). Em crianças maiores de 5 anos, a hospitalização é associada a outras comorbidades como diabetes mellitus, imunossupressão, doença cardíaca congênita, distúrbios cromossômicos e distúrbios neurológicos, como paralisia cerebral, epilepsia (OBANDO-PACHECO *et al.*, 2018; STEIN *et al.*, 2017).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de uma doença mais grave incluem, além dos já citados: lactentes que frequentam creches e/ou possuem irmãos mais velhos, doença pulmonar pré-existente,

prematuridade, exposição à fumaça do tabaco e vulnerabilidade social (BINNS *et al.*, 2022).

## **FISIOPATOLOGIA**

Uma vez em contato com a mucosa nasofaríngea do trato respiratório superior, as partículas virais são liberadas e se ligam com as moléculas de superfície das células do epitélio respiratório, como a anexina II, e promovem a fusão das membranas virais e hospedeiras e replicação viral (STEIN *et al.*, 2017).

Além disso, promove a inibição da produção de interferon- $\lambda$ , interferindo na resposta imune antiviral. Pacientes com infecção leve pelo VSR estão mais associados à baixa carga viral, menor concentração de IFN- $\lambda$ , alta taxa de plasmócitos (imunidade humoral) e menor ativação de neutrófilos e monócitos (imunidade inata), enquanto aqueles com infecção grave apresentavam o inverso (SHANG *et al.*, 2021; BINNS *et al.*, 2022).

O mecanismo de tal associação se justifica pelo fato de que o VSR se desloca para os bronquíolos e alvéolos pulmonares, ativando a resposta imune inata. A infiltração dos neutrófilos e consequente liberação de citocinas inflamatórias promove a reatividade da via aérea e estreitamento da via de entrada e saída do fluxo de ar, surgindo os sintomas associados ao acometimento da via aérea inferior, como tosse, dispnéia e sensação de aperto no peito (SHANG *et al.*, 2021; BINNS *et al.*, 2022).

A obstrução inflamatória do fluxo de ar, principalmente durante a expiração, promove um aumento do volume residual e alteração na relação ventilação/perfusão, o que justifica a hipoxemia e acidose respiratória que podem acontecer no quadro viral e a hiperinsuflação pulmonar vista nos exames radiológicos. Em quadros mais graves, pode haver progressão do aprisionamento do ar para atelectasia e da infecção, evoluindo para pneumonia ou infecção bacteriana associada (NELSON, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

## CLASSIFICAÇÃO

A replicação do vírus nas células do trato respiratório é responsável pelas manifestações clínicas da infecção pelo VSR levando à inflamação e danos nos tecidos. Essas manifestações variam conforme a idade do paciente, estado de saúde e natureza da infecção; se é primária ou secundária (BARR *et al.*, 2023).

Os primeiros sinais clínicos da infecção por VSR em crianças são rinorreia, tosse, esternutação e febre de baixo grau, com a presença de sibilos intermitentes. Conforme a doença avança, os sintomas podem intensificar-se, com piora dos sintomas iniciais, dispneia, aumento da frequência respiratória, retrações intercostais e subcostais, hiperexpansão do tórax com ausculta abolida, agitação e cianose periférica. A febre intermitente também pode estar presente durante a infecção por VSR. No entanto, é importante ressaltar que a febre não é um sinal constante e pode variar em intensidade (NELSON, 2017).

Lactentes e crianças pequenas que apresentam infecções primárias, geralmente, desenvolvem infecções no trato respiratório inferior, como bronquiolite ou pneumonia, devido à infecção pelo VSR. Esse vírus pode levar a apneia grave, que pode ser o sintoma inicial em lactentes hospitalizados. No entanto, a apneia não parece ser causada necessariamente por exaustão respiratória, mas sim, uma consequência de alterações no controle central da respiração (NELSON, 2017; PIEDRA, 2022).

Por outro lado, as crianças maiores, frequentemente, apresentam sintomas do trato respiratório superior. Comparado a outros vírus respiratórios, o VSR tem maior propensão a afetar os seios da face e os ouvidos. Além dos sintomas respiratórios, a criança pode apresentar dispneia, má alimentação e apatia, o que pode se assemelhar a uma pneumonia (BOLONETTI; ALMEIDA, 2017; NELSON, 2017).

A infecção por VSR em hospedeiros muito imunodeprimidos pode ser severa e resultar em altas taxas de mortalidade em qualquer idade. Especificamente, entre transplantados, foram observadas essas altas taxas de mortalidade. No entanto, não há evidências que indiquem que a infecção por VSR seja mais severa em pessoas infectadas pelo HIV que estejam razoavelmente controladas. Apesar disso, é importante destacar

que esses pacientes podem continuar a disseminar o vírus por longos períodos (NELSON, 2017).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do VSR em lactantes e crianças menores é fundamental para o tratamento adequado de doenças do trato respiratório inferior. A suspeita diagnóstica com base nas características clínicas e epidemiológicas é o primeiro passo relevante, mas é importante considerar a possibilidade de outros patógenos respiratórios com sintomas semelhantes ao VSR (SILVA *et al.*, 2023).

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os testes laboratoriais de rotina têm pouca utilidade para diagnosticar a maioria dos casos de bronquiolite ou pneumonia causada pelo VSR, a suspeita clínica geralmente é suficiente nos pacientes previamente saudáveis. No entanto, é recomendado confirmar o VSR por meio de exames laboratoriais em casos de crianças hospitalizadas com doença aguda do trato respiratório inferior, pacientes com comprometimento do sistema imunológico e com doenças respiratórias recorrentes (NELSON, 2017; BARR *et al.*, 2023).

A coleta de amostras para o diagnóstico do VSR é realizada através da análise de secreções respiratórias. Em bebês saudáveis, a lavagem nasal é geralmente o método preferido, mas em casos em que não é possível, pode-se utilizar um *swab* nasofaríngea ou nasal. Em pacientes intubados, o uso do aspirado da traqueal é desnecessário, porém é possível realizar um teste de lavagem do fluido do tubo endotraqueal (NELSON, 2017; BLASCHKE *et al.*, 2019).

Para detecção do VSR, os ensaios baseados em reação em cadeia da polimerase (PCR de transcrição reversa) são altamente sensíveis e não são afetados por anticorpos administrados passivamente. Se a PCR não estiver disponível, os testes rápidos de detecção de antígeno (RADT's) são uma alternativa razoável. Alguns laboratórios preferem realizar inicialmente o RADT e, em caso de resultado negativo, confirmar com PCR (CHARTRAND *et al.*, 2015; ALLEN, 2016; MILLER, 2018).

A cultura viral também é usada para diagnosticar o VSR, com o isolamento do vírus em células epiteliais humanas tipo 2 (HEp-2). A presença de placas com formação de sincício e coloração imunofluorescente confirma o diagnóstico. No entanto, a identificação por cultura pode levar de quatro dias a duas semanas. A sensibilidade do teste com antígenos é inferior à da cultura, enquanto a análise por PCR de transcrição reversa apresenta maior sensibilidade em comparação com a cultura (NELSON, 2017; BARR *et al.*, 2023).

A confirmação laboratorial é especialmente relevante para auxiliar, em alguns casos, os profissionais de saúde na tomada de decisões terapêuticas, pois a identificação do VSR nessas situações pode influenciar as decisões sobre terapia antimicrobiana, continuação da profilaxia com Palivizumabe, avaliação adicional de controle de infecções (BOLONETTI; ALMEIDA, 2017).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial da infecção por VSR leva em consideração características clínicas semelhantes, porém causadas por outros patógenos, como as das seguintes doenças: bronquiolite em lactentes e crianças; pneumonia em crianças; reatividade brônquica; doença do trato respiratório inferior em adultos mais velhos e pacientes imunocomprometidos. Para diferenciação destas patologias lança-se mão de testes microbiológicos para diferenciar do VSR (BARR *et al.*, 2023).

## **COMPLICAÇÕES**

As duas principais complicações são a bronquiolite viral aguda, já que o vírus sincicial respiratório compreende de 64 a 80 % dos casos, bem como o VSR representa como etiologia de mais de 60 % dos episódios de pneumonia viral aguda, ambas em crianças menores de dois anos de idade (BRASIL, 2022; NELSON, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

Outrossim, grupos pediátricos como lactentes menores de 6 meses, em especial pacientes com doença pulmonar crônica da prematuridade, cardiopatias congênitas, além de nascimento pré-termo são mais

suscetíveis na vigência da infecção pelo VSR apresentar um caráter mais grave (BRASIL, 2022).

## TRATAMENTO

O tratamento específico para o vírus sincicial respiratório é inexistente no que tange a redução do curso e prognóstico da doença. Contudo, como já visto a principal patologia ocasionada pelo VSR é a bronquiolite, sendo que na maior parte dos casos possui curso benigno, manejada com medicamentos sintomáticos a nível ambulatorial/ domiciliar, o qual os cuidadores devem ofertar antitérmico se necessário, orientá-los sobre os sinais e sintomas de alerta para uma nova reavaliação médica, evitar tabagismo passivo, manter alimentação de rotina conforme idade da criança e é claro sempre higienizar mãos com água e sabão ou álcool 70% tanto para os cuidadores quanto o enfermo para quebrar a cadeia de transmissão (NELSON, 2017; SBP, 2017, CORREA *et al.*, 2022).

A necessidade de hospitalização ocorre em cerca de 1-2 % dos pacientes em crianças menores de 1 ano de idade e se faz necessário internar na presença de piora do estado geral, ou seja, em sinais de hipoatividade, prostração, desconforto respiratório, episódios de apneia, sinais de desidratação, recusa alimentar, presença de comorbidades como imunodeficiência, displasia, cardiopatia (NELSON, 2017; SBP, 2017, CORREA *et al.*, 2022).

Além disso, lactente com menos de 3 meses de idade, prematuridade menor que 32 semanas, dificuldade ao acesso a serviço de saúde se piora clínica também requer hospitalização. Dentro da unidade hospitalar o tratamento não farmacológico contempla a aferição dos sinais vitais, em caso de obstrução nasal e rinorreia realizar lavagem nasal e aspiração nasal, esta não deve ser feita de forma recorrente (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

Além da prevenção de infecções cruzadas, lavando sempre as mãos e higienizando materiais contaminados. Em relação ao aporte hídrico, caso o lactente esteja com sofrimento respiratório importante suspender administração de alimentos ou líquidos por via oral e modificar sonda nasogástrica e/ou via enteral devido ao risco de broncoaspiração. A fisioterapia respiratória é uma medida controversa sem evidências

científicas. Ademais, é fulcral realizar o mínimo manuseio do lactente, reduzindo agentes estressores e poupando gasto energético (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

Dentre as medidas farmacológicas estão a administração de oxigênio aquecido, umidificado sendo recomendado a oferta por cânula nasal de alto fluxo em crianças com desconforto respiratório. Os broncodilatadores alfa e beta adrenérgico em relação ao seu uso e manutenção devem ser analisados e justificados devido à resposta clínica de cada paciente, tendo em vista que a maioria dos ensaios clínicos não demonstra benefícios consistentes para seu uso de forma rotineira (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

Do ponto de vista de evidência científica, outra medida farmacológica que pode ser utilizada a nível de internação é a solução salina hipertônica, ao contrário da aplicabilidade do corticoide cuja utilização é controversa, indicado apenas para crianças mais velhas com diagnóstico prévio de asma (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

O uso de antibioticoterapia é contraindicado, já o manejo de terapia antiviral como a ribavirina deve ser avaliada e pode ser considerada de acordo com a Academia Americana de Pediatria, contudo não deve ser ofertada a todos os pacientes com VSR (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

Por fim, o suporte ventilatório pode ser ofertado devido a necessidade de ventilação mecânica principalmente nos lactentes menores de 3 meses, Síndrome de Down, portadores de cardiopatias congênitas ou displasia broncopulmonar. A sua utilização deve abarcar frequências respiratórias mais baixas, com tempos expiratórios mais longos, baixo volume corrente a fim de evitar barotrauma, além de uma oferta de oxigênio que contemple uma saturação superior a noventa por cento (NELSON, 2017; SBP, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

## **DESFECHO/PROGNÓSTICO E PREVENÇÃO**

O prognóstico da infecção pelo VSR tem uma estreita relação com a condição socioeconômica do país o qual a criança está inserida, visto que crianças de países desenvolvidos ao se infectar pelo vírus sincicial

respiratório, possuem taxas de mortalidade muito baixas, além disso, quando ocorrem estão relacionadas a associação com outras comorbidades prévias (SBP, 2017).

Entretanto, mais de cem mil crianças de origem de populações com poucos recursos morrem anualmente cuja etiologia é o VSR. Ademais, é importante destacar como prognóstico a sibilância recorrente entre 30-50% das crianças com bronquiolite por VSR grave na infância, principalmente naqueles maiores de um ano de idade e que apresentam uma diátese alérgica, como a presença de história familiar de asma ou eczema (SÁFADI, 2014; NELSON, 2017; CORREA *et al.*, 2022).

As formas de prevenção ao VSR são bloquear a propagação nosocomial através de isolamento por contato na suspeita de contaminação. Além do uso de avental, luvas e, como já mencionado anteriormente, lavagem das mãos. O contato direto (idealmente crianças isoladas em quarto único), quando não é possível manter 2 metros de distância entre um leito e outro, além da recorrente higienização. Em prematuros, a incubadora se torna uma barreira de proteção e isolamento de contato entre os recém-nascidos (NELSON, 2017; SBP, 2017).

A segunda forma de prevenção é com o uso de Palivizumabe, um anticorpo monoclonal o qual atua na glicoproteína F do vírus sincicial respiratório. Ele é a única forma de imunoprofilaxia passiva, após a suspensão da vacina com vírus direto criada em 1960. O uso deste imunobiológico foi aprovado e incorporado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em novembro de 2012 (BRASIL, 2022).

A administração de Palivizumabe é de 15 mg/Kg/dose por via intramuscular, sendo que pode ser aplicada no máximo 5 doses e entre elas respeitando o intervalo de 30 dias e uma boa condição clínica do paciente. A aplicação do anticorpo monoclonal deve ser baseada, no Brasil, pelos períodos de sazonalidade de cada região do país (BOLONETTI; ALMEIDA, 2017; BRASIL, 2022). É importante salientar que o uso de Palivizumabe é feito sempre 1 mês antes do início da sazonalidade e concluindo no final do período previsto, como pode ser observado na Figura 1.

**Figura 1:** Período de sazonalidade do VSR e períodos de aplicação do Palivizumabe por regiões.

REGIÃO	SAZONALIDADE	PERÍODO DE APLICAÇÃO
NORTE	FEVEREIRO A JUNHO	JANEIRO A JUNHO
NORDESTE	MARÇO A JULHO	FEVEREIRO A JULHO
CENTRO-OESTE	MARÇO A JULHO	FEVEREIRO A JULHO
SUDESTE	MARÇO A JULHO	FEVEREIRO A JULHO
SUL	ABRIL A AGOSTO	MARÇO A AGOSTO

Fonte: BRASIL (2022).

Os pacientes elegíveis para a administração de Palivizumabe são:

- Crianças prematuras nascidas com idade gestacional  $\leq$  28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias).

- Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

No segundo ano de vida deve ser considerada a indicação de profilaxia durante a sazonalidade do VSR nas seguintes condições:

- Crianças com cardiopatia congênita que permanece com repercussão hemodinâmica com necessidade de uso de medicamentos específicos.

- Crianças que preenchem critério de doença pulmonar crônica da prematuridade e continuam em uso de oxigênio ou uso de corticoide durante os seis últimos meses (BRASIL, 2022, p.6-7).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vírus Sincicial Respiratório caracteriza-se como um patógeno que pode causar desde infecções leves até infecções graves, como bronquiolite e pneumonia, que afeta principalmente lactentes e crianças menores.

Verificou-se que crianças que apresentam infecções respiratórias até o primeiro ano de vida e que são internadas tem como principal agente etiológico o VSR, e se a criança apresentar alguma outra comorbidade a chance de internação é ainda maior.

A infecção ocorre principalmente no período chuvoso e o contágio ocorre em decorrência do contato direto com secreções contaminadas ou exposição a gotículas e aerossóis.

Seu desenvolvimento envolve a replicação viral nas células do trato respiratório, resultando em inflamação e danos nos tecidos, causando uma série de manifestações clínicas, variando com a idade do paciente e a presença de comorbidades.

Crianças menores frequentemente desenvolvem infecções no trato respiratório inferior, enquanto crianças maiores apresentam sintomas no trato respiratório superior. O diagnóstico é baseado na suspeita clínica e pode ser confirmado por exames laboratoriais, como PCR e testes rápidos de detecção de antígeno, além da cultura viral, sendo o PCR de transcrição reversa a alternativa mais sensível dessas opções.

O tratamento é principalmente sintomático, com hospitalização necessária em casos graves. Em hospitalizados, há monitorização dos sinais vitais. Em caso de obstrução nasal e rinorreia, realizar lavagem nasal e aspiração nasal, tomando todas as medidas necessárias para evitar outras infecções. Avaliar a necessidade do uso de oxigênio e broncodilatadores alfa e beta adrenérgicos. Dentre as formas de prevenção, as medidas de higiene e isolamento nosocomial e a imunoprofilaxia passiva com Palivizumabe para grupos de risco são recomendadas.

## REFERÊNCIAS

ALLEN, K. E. *et al.* Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. **J Clin. Virol.**, n.107, p.48. 2018.

BARR, F. E.; GRAHAM, B. S.; MORVEN S EDWARDS (Ed.). **Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis.** 2023. In: BLAKE, D.; MITTY, J. (Ed.). [Deputy Editors]. Literature review current through: jun 2023. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. **Uso do anticorpo monoclonal Palivizumabe durante a sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório – VSR.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BINNS, E.; TUCKERMAN, J.; LICCIARDI, P. V.; WURZEL, D. Vírus sincicial respiratório, sibilância recorrente e asma: uma revisão narrativa da fisiopatologia, prevenção e direções futuras. **J Pediatr. Saúde da Criança**, n. 58, v. 10, p.1741-1746, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36073299/>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

BLASCHKE, A. J. et al. Midturbinate Swabs Are Comparable to Nasopharyngeal Swabs for Quantitative Detection of Respiratory Syncytial Virus in Infants. **J Pediatric. Infect Dis Soc.**, n. 8, p. 554. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462262/>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

BOLONETTI, L. S. M.; ALMEIDA, M. B. **Recomendação atual do uso de Palivizumabe em pediatria.** 2017. p. 4-5. Disponível em: <<https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AT2-2.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

CHARTRAND, C. et al. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. **J Clin. Microbiol.**, v. 53, n. 12, p. 3738, 2015.

CORRÊA, C. G. S. et al. **Tratado de Pediatria:** Sociedade Brasileira de Pediatria, 5ª edição, Barueri, SP: Manole, 2022.

JAIN, S. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. **N Engl. J Med.**, n. 372, v. 9, p. 835-845. 2015. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1405870>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

MILLER, J.M. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. **Clin. Infect. Dis.**, n. 67, v. 6, p.e1. 2018.

NELSON, W. E. et al. **Nelson Tratado de Pediatria.** 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

OBANDO-PACHECO, P. *et al.* Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. **J Infect. Dis.**, n. 217, v. 9, p.1356-1364, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/217/9/1356/4829950>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

PIEDRA, P. A.; STARK, A. R.; MORVEN S EDWARDS (Ed.). Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. Jun 2023. In: BLAKE, D. (Ed.). [Deputy Editor]. Literature review current through: Jun 2023. This topic last updated: Feb 17, 2022.

RIMA, B.; COLLINS, P.; EASTON, A. *et al.* ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. **J Gen. Virol.**, n. 98, v. 12, p.2912-2913, 2017. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.001328>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

SÁFADI, M. A. P. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with Palvizumab. **Revista Paulista de Pediatria [online]**, n. 32, v. 2, p. 150-151. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183015/>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR)**. 2017. 20p. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20277e-Diretrizes\\_VSR.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20277e-Diretrizes_VSR.pdf)>. Acesso em: 10 mai. 2023.

SHANG, Z.; TAN, S.; DONGLI, M. Vírus sincicial respiratório: da patogênese a potenciais estratégias terapêuticas. **Int J Biol Sci**, 27, n. 17, v. 14, p. 4073-4091, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671221/>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

SILVA, L. *et al.* Bronquiolite Viral: Aspectos Epidemiológicos, Fisiopatológicos E Manejo Terapêutico. **Braz. J. Develop.**, n. 3, v. 9, p.12351-12361. 2023.

SOUZA, A. P. *et al.* Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. **J Bras. Pneumol.**, n. 42, v. 4, p. 261-265. 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/jM7wCwXL8LmTHZVGV9d5PCg/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

STEIN, R. T. *et al.* Hospitalização e mortalidade por vírus sincicial respiratório: revisão sistemática e metanálise. **Pediatr. Pneumol.**, n. 52, v. 4, p.556-569. 2017.

O livro “Não é só uma virose” é a quarta publicação científica proposta pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins (GEP /HDT-UFT), direcionado aos *alunos da graduação (UFNT), pós-graduação (HDT-UFT)*, profissionais do HDT-UFT e comunidade científica como fonte de informações e padronização de condutas.

O livro é composto por capítulos abrangendo as principais doenças virais na pediatria, muitas delas com quadro clínico sobreposto, sintomas sutis e variados, desafiando a capacidade diagnóstica dos serviços de saúde, tornando essencial uma abordagem multidisciplinar e atualizada baseada em evidências científicas para um manejo adequado.

