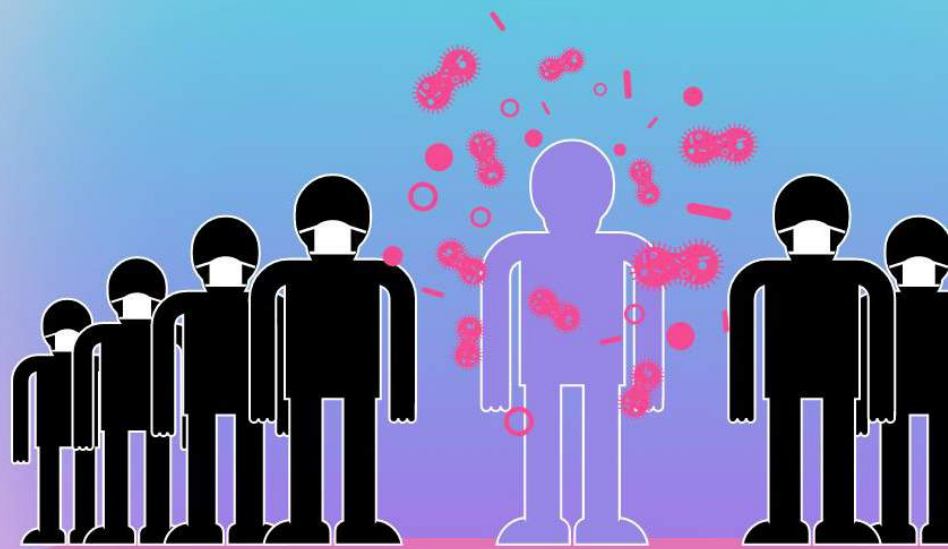


ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS



ORGANIZADORES

Dr Avelar Alves da Silva

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota



ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS



ORGANIZADORES

Dr Avelar Alves da Silva

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



LICENÇA CREATIVE COMMONS

ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS de SCISAUDE está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND 4.0).

Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/atuacao-multidisciplinar-nas-doencas-infecciosas/12>

2023 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE



ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS

ORGANIZADORES

Dr. Avelar Alves da Silva - <http://lattes.cnpq.br/8204485246366026>

Esp. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho - <http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

Esp. Lennara Pereira Mota - <http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

Editora chefe

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Projeto gráfico

Lennara Pereira Mota

Diagramação:

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

Revisão:

Os Autores

Conselho Editorial

Aline de Oliveira de Freitas - <https://lattes.cnpq.br/3534758541354580>

Ana Emília Araújo de Oliveira - <http://lattes.cnpq.br/6167644427378357>

Antonia Tainá Bezerra Castro - <http://lattes.cnpq.br/2612460396892383>

Brenda Bulsara Costa Evangelista - <http://lattes.cnpq.br/7705874324427945>

Catarina de Jesus Nunes - <http://lattes.cnpq.br/5582891415598022>

Clara Fernanda Beserra Santos - <http://lattes.cnpq.br/5065596159971053>

Francisco Douglas Dias Barros - <http://lattes.cnpq.br/2342297181917495>

Francisco Rafael de Carvalho - <http://lattes.cnpq.br/6276837812719508>

Jaqueline dos Santos Silva - <http://lattes.cnpq.br/3545916890594750>

Joelma Maria dos Santos da Silva Apolinário - <http://lattes.cnpq.br/1461631150544515>

João Matheus Pereira Falcão Nunes - <http://lattes.cnpq.br/1951399638747336>

Lennara Pereira Mota - <http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

Naila Roberta Alves Rocha - <http://lattes.cnpq.br/1347131617741774>

Rodrigo Elísio de Sá - <http://lattes.cnpq.br/6982871022619276>

Tatiana Naiana Rodrigues dos Santos Porto - <http://lattes.cnpq.br/6111684565564015>

Tatiane Neves de Sousa - <http://lattes.cnpq.br/9283914738007832>

Vitória Ribeiro Mendes - <http://lattes.cnpq.br/1950415735777579>



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Atuação multidisciplinar nas doenças infecciosas
[livro eletrônico] / organização Avelar Alves
da Silva, Paulo Sérgio da Paz Silva Filho,
Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI :
Scisaude, 2023.
PDF

ISBN 978-65-998696-8-6

1. Doenças infecciosas 2. Infecções sexualmente
transmissíveis - Prevenção 3. Medicina e saúde
4. Multidisciplinaridade 5. Saúde pública I. Silva,
Avelar Alves da. II. Silva Filho, Paulo Sérgio da
Paz. III. Mota, Lennara Pereira.

23-147072

CDD-616.9

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças infecciosas : Medicina 616.9

Tábata Alves da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9253-0



10.56161/sci.ed.20230304



SCISAUDE
Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br



Apresentação

O E-BOOK “ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS” através de pesquisas científicas aborda em seus 08 capítulos o conhecimento multidisciplinar que compõe essa grande área em diversas modalidades. Almeja-se que a leitura deste e-book possa incentivar o desenvolvimento de estratégias de promoção da saúde visando a prevenção de doenças infecciosas.

Causadas por micro-organismos com capacidade patogênica, como bactérias, fungos, protozoários e vírus, as doenças infecciosas podem ocasionar desde doenças fatais, perturbações passageiras até doenças crônicas. Em todo o mundo, e principalmente em países em desenvolvimento, elas continuam sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico dessas doenças, em nenhuma outra área da medicina o diagnóstico diferencial é tão amplo, contando ainda com restrição de tempo e custo.

Entre os principais sintomas, estão: Febre, cefaleia, adinamia (grande fraqueza muscular), cansaço, sensação de mal-estar indefinido, sonolência, corrimento nasal, lacrimejamento, dor de garganta, tosse, dor torácica e abdominal, sopros cardíacos, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, icterícia, disúria (dificuldade de urinar), rash cutâneo (aparecimento de manchas na pele), presença de gânglios palpáveis, hepatomegalia (aumento do fígado), esplenomegalia (aumento do baço), rigidez de nuca, convulsões e coma, lesões e / ou corrimentos genitais.

Trata-se de livro útil para estudantes de graduação e pós-graduação e também para profissionais da área de doenças de caráter infeccioso e parasitário, que ainda representam importante fonte de morbidade e letalidade nos países subdesenvolvidos, embora sua relevância para países pertencentes ao chamado Primeiro Mundo não deva ser menosprezada, especialmente após o surgimento da Covid-19.



Sumário

CAPÍTULO 1.....	8
A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO AUXÍLIO A PESSOAS COM HIV	
	8
CAPÍTULO 2.....	19
VARÍOLA DOS MACACOS: DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	
	19
CAPÍTULO 3.....	32
ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM A UM IDOSO COM SÍNDROME DE FOURNIER COM BASE NA TAXONOMIA CIPE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA.....	
	32
CAPÍTULO 4.....	40
INFECÇÃO CONGÊNITA POR CITOMEGALOVÍRUS COMO FATOR DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA.....	
	40
CAPÍTULO 5.....	52
<i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> : DO CONTÁGIO AO TRATAMENTO	
	52
CAPÍTULO 6.....	65
O ENSINO REMOTO EMERGENCIAL: FRAGILIDADES E POSSIBILIDADES DA FORMAÇÃO EM ENFERMAGEM NA PANDEMIA DO CORONAVÍRUS	
	65
CAPÍTULO 7.....	78
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ASSOCIADA AO USO DE FLUOROQUINOLONAS NO TRATAMENTO DE CISTITE NÃO COMPLICADA.	
	78
CAPÍTULO 8.....	90
PATOGENICIDADE DA <i>SALMONELLA SPP.</i> EM RESPOSTA A IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	
	90



CAPÍTULO 1

A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO AUXÍLIO A PESSOAS COM HIV

THE IMPORTANCE OF THE MULTIDISCIPLINARY TEAM IN ASSISTANCE TO
PEOPLE WITH HIV

LA IMPORTANCIA DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO PARA AYUDAR A LAS
PERSONAS CON VIH

 [10.56161/sci.ed.20230304c1](https://doi.org/10.56161/sci.ed.20230304c1)

Giulia Piccini Ermel

Centro Universitário Metodista IPA- RS

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0003-4140-9294>)

Millana Nogueira Neves Roballo

Centro Universitário Metodista IPA-RS

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0001-5953-5905>)

Maria Graziela Castro Alves

Universidade Estadual do Maranhão- UEMA

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0003-4278-9620>)

Caroline Nardi

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0002-3514-5416>)

Henrique Santos dos Santos

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0003-1446-8379>)

Bruna Barbosa C. de Medeiros

Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto – UNIFASE

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0001-6955-7251>)

Ana Laura Tomaselli Borba

Universidade Comunitária da Região de Chapecó – UNOCHAPECÓ

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0002-2867-4854>)

Giovanna Corrêa Oshiro Bordon

Universidade Federal da Grande Dourados – UFGD

Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0001-9064-8385>)

Rainnymarie Beatriz Silva Silva

Universidade Federal do Pará – UFPA



Orcid ID (<https://orcid.org/0000-0001-9322-4756>)

Randhall Bruce Carteri

Doutor em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Orcid ID (<http://orcid.org/0000-0003-4124-9470>)

RESUMO

Introdução: O indivíduo infectado pelo vírus do HIV pode ou não desenvolver a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), causada pelo comprometimento do sistema imune. Apesar do HIV ter tido sua taxa de mortalidade consideravelmente reduzida com a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART), as pessoas que convivem com esse vírus estão mais propensas a desenvolver doenças crônicas, já que estão em constante estado inflamatório. Diante da complexidade, o trabalho tem por finalidade descrever a importância da equipe multidisciplinar no auxílio às pessoas com HIV. **Metodologia:** O estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo Revisão Narrativa da Literatura (RNL) e possui uma abordagem descritiva. **Resultados e discussão:** Torna-se evidente a importância da comunicação entre a equipe multiprofissional e o indivíduo, pois é essencial para que haja uma conscientização e comprometimento na adesão ao auxílio e tratamento. Além disso, a equipe de profissionais é uma chave importante para a aceitação do diagnóstico, orientação no uso de preservativos, tratamento antirretroviral e mudança de estilo de vida. **Conclusão:** A atuação da equipe multidisciplinar torna-se essencial no tratamento e suporte às pessoas portadoras do vírus. Cada profissional traz consigo os conhecimentos necessários para auxiliar o indivíduo em suas necessidades mais complexas.

PALAVRAS-CHAVE: Soropositividade para HIV; Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS; Equipe de assistência multidisciplinar.

ABSTRACT:

Introduction: The individual infected by the HIV virus may or may not develop the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), caused by the impairment of the immune system. Although HIV has had its mortality rate considerably reduced with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), people living with this virus are more likely to develop chronic diseases, as they are in a constant inflammatory state. Given the complexity, the purpose of this work is to describe the importance of the multidisciplinary team in helping people with HIV. **Methodology:** The study is a bibliographical research of the Narrative Literature Review (RNL) type and has a descriptive approach. **Results and discussion:** The importance of communication between the multidisciplinary team and the individual becomes evident, as it is essential for there to be awareness and commitment to adherence to assistance and treatment. In addition, the professional team is an important key to acceptance of the diagnosis, guidance on the use of condoms, antiretroviral treatment and lifestyle changes. **Conclusion:** The performance of the multidisciplinary team becomes essential in the treatment and support of people with the virus. Each professional brings with him the necessary knowledge to assist the individual in their most complex needs.

KEYWORDS: HIV seropositivity; AIDS-related opportunistic infections; Multidisciplinary care team.



RESUMEN:

Introducción: El individuo infectado por el virus VIH puede o no desarrollar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), causado por el deterioro del sistema inmunológico. Aunque la tasa de mortalidad del VIH se ha reducido considerablemente con la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART), las personas que viven con este virus tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades crónicas, ya que se encuentran en un estado inflamatorio constante. Dada la complejidad, el propósito de este trabajo es describir la importancia del equipo multidisciplinario en la ayuda a las personas con VIH. **Metodología:** El estudio es una investigación bibliográfica del tipo Revisión de Literatura Narrativa (RNL) y tiene un enfoque descriptivo. **Resultados y discusión:** Se evidencia la importancia de la comunicación entre el equipo multidisciplinario y el individuo, siendo fundamental que exista conciencia y compromiso para la adherencia a la asistencia y al tratamiento. Además, el equipo profesional es una clave importante para la aceptación del diagnóstico, la orientación sobre el uso del preservativo, el tratamiento antirretroviral y los cambios en el estilo de vida. **Conclusión:** La actuación del equipo multidisciplinario se vuelve fundamental en el tratamiento y acompañamiento de las personas con el virus. Cada profesional trae consigo los conocimientos necesarios para asistir al individuo en sus necesidades más complejas.

PALABRAS CLAVE: seropositividad al VIH; infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA; Equipo multidisciplinario de atención.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção que pode ser contraída através da relação sexual, sangue infectado ou de mãe para filho durante o parto. O indivíduo infectado pelo vírus do HIV pode ou não desenvolver a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), causada pelo comprometimento do sistema imune (LINS et al, 2022).

Pessoas vivendo com HIV positivo podem ou não apresentar sintomas. Os sintomas geralmente se manifestam cerca de um ou dois meses após o contato com o vírus, apresentando febre, diarreia, cefaleia, tosse, sudorese noturna e dores articulares. Para obter o diagnóstico, colhe-se sangue ou fluido oral, onde é feita a detecção dos anticorpos através de exames laboratoriais e testes rápidos (LINS et al, 2022).

Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), a estimativa de casos globais de pessoas que viviam com o vírus, no ano de 2021, era de 38,4 milhões. Desses, 28,7 milhões de pessoas (75%) possuíam acesso à terapia antirretroviral (TARV). Ainda, a prevalência entre os indivíduos que receberam o tratamento no mesmo ano encontra-se maior em mulheres adultas com idade igual ou superior a 15 anos



(aproximadamente 80%), e menor em homens (aproximadamente 70%) com a mesma faixa etária (UNAIDS, 2022).

Apesar do HIV ter tido sua taxa de mortalidade consideravelmente reduzida com a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART), as pessoas que convivem com esse vírus estão mais propensas a desenvolver doenças crônicas, já que estão em constante estado inflamatório. Além disso, a falta da prática de exercícios físicos regulares e a presença de transtornos mentais estão associados ao menor estímulo do sistema imunológico (CUNHA et al, 2023).

O cuidado com pessoas vivendo com HIV, era tipicamente realizado em ambulatórios de infectologia. Recentemente, com o intuito de ampliar o acesso à informação e as ações de prevenção, diagnóstico e tratamento, vem ocorrendo uma descentralização para as unidades de Atenção Primária à Saúde (APS) (DAMIÃO et al, 2022). Esse processo precisa do estabelecimento de metas e da adoção de medidas que promovam a gestão compartilhada da atenção a esses indivíduos, possibilitando que os prestadores de saúde aprendam uns com os outros e melhorem as práticas no cuidado ao HIV (CELUPPI et al, 2022).

Diante do exposto, se faz evidente a importância da atuação multiprofissional para o auxílio, tratamento, melhor prognóstico e qualidade de vida dos indivíduos portadores de HIV.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo Revisão Narrativa da Literatura (RNL) e possui uma abordagem descritiva, tendo em vista seus objetivos, no qual as autoras coletaram e interpretaram os dados sem intervir neles, descrevendo características de determinado objeto de estudo.

A coleta de dados foi realizada mediante a busca eletrônica na base de dados *Scietific Eletronic Library Online* (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Foi utilizado o vocabulário para busca das publicações a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em associação com o operador booleano *and*. Os critérios de inclusão foram artigos completos, no idioma português e inglês, publicados no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2023, que explanam acerca da atuação multidisciplinar no auxílio a pessoas com HIV.



Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, não gratuitos ou indisponíveis, fora do recorte temporal citado, que diziam respeito a outra temática e em outros idiomas fora do proposto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a UNAIDS (2022), o HIV é um vírus que se propaga através de fluídos corporais e afeta células específicas do sistema imunológico do indivíduo, as células CD4, ou como são mais popularmente conhecidas, as células T. Se não há tratamento com terapia antirretroviral (TARV), o HIV causa danos e destrói as células T do sistema imunológico, deixando-o debilitado e incapaz de se defender contra infecções oportunistas e doenças. Quando o sistema imune evolui para a incapacidade de se defender, a infecção por HIV progride para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), último estágio da infecção e juntas estas duas condições apresentam limitações físicas, metabólicas e funcionais, resultantes da imunidade enfraquecida causada pela infecção pelo vírus ou do metabolismo e da toxicidade de antirretrovirais (BANDA et al, 2019).

Mesmo após quatro décadas do surgimento da AIDS, os desafios seguem sendo grandes, há a persistência de condições socioculturais que propiciam a infecção pelo vírus HIV e a morbidade por doenças relacionadas ao HIV (DAMIÃO et al, 2022). Damião *et al* (2022) explica que a pobreza e outros marcadores de exclusão social têm um papel importante na construção da vulnerabilidade à doença, porém, novas vulnerabilidades surgem ligadas a diferentes aspectos em viver com HIV que reforçam os estigmas que existem em volta da infecção pelo vírus (BANDA et al, 2019). Algumas das barreiras encontradas entre os indivíduos que vivem com HIV incluem falta de serviços disponíveis, estigma, barreiras financeiras e falta de conhecimento entre os profissionais de saúde (DE BOER et al, 2019).

Desde o início do conhecimento da infecção pelo vírus, os cuidados com pessoas que vivem com HIV eram em ambulatorios de infectologia e o diagnóstico era realizado em centros de testagem e aconselhamento. A fim de ampliar o acesso às ações de prevenção, diagnóstico e tratamento, vem ocorrendo a descentralização destas ações para a APS (DAMIAO et al, 2022).

Vader *et al* (2021) relata em seu estudo que a incapacidade entre as pessoas que vivem com HIV pode ser descrita como os desafios flutuantes relacionados à saúde física, mental e social. Desafios com atividades de vida diária, sintomas e comprometimentos em virtude da evolução,



inclusão social, medos e incertezas. Esta incapacidade vivenciada é influenciada por fatores contextuais intrínsecos e extrínsecos, como apoio social, estigma e atributos pessoais. A reabilitação tem um papel importante na abordagem da deficiência e na promoção de maior qualidade de vida, visando abordar as dificuldades funcionais e motoras e as restrições de participação, sendo assim uma intervenção multidisciplinar visando o maior bem-estar do indivíduo.

O fisioterapeuta auxilia na abordagem de desafios multidimensionais em relação à saúde física, mental e social, podendo se concentrar em desafios relacionados à saúde associados a condições cardiovasculares, musculoesqueléticas, neurológicas ou multisistêmicas (VADER et al, 2021). Um estudo realizado por Jung *et al* (2009) no Malawi mostrou que 40-70% das pessoas que vivem com HIV e vieram a desenvolver AIDS apresentam complicações neurológicas que se manifestam com sintomas do tipo hemiplégico e que o Acidente Vascular Cerebral (AVC) foi fortemente associado ao HIV. Doenças oportunistas como tuberculose podem afetar os sistemas pulmonar e musculoesquelético, sendo a tuberculose pulmonar o efeito cardiorrespiratório mais comum do HIV em todo o mundo. Chan *et al* (2020) descreve que fatores de risco cardiovasculares mal controlados, como diabetes ou hipertensão, estão associados a piores resultados cognitivos em pessoas que vivem com HIV. O fisioterapeuta pode contribuir no manejo da dor crônica, desenvolvendo planos de exercícios terapêuticos, estratégias de autogestão e programa de exercícios para serem feitos em casa (VADER et al, 2021).

Segundo Banda *et al* (2019), as comorbidades e condições associadas ao HIV podem resultar em limitações funcionais, como baixa concentração, fadiga crônica, resistência reduzida, falta de ar, sarcopenia, incontinência, alterações de sensibilidade e tônus, rigidez articular, hemiparesia e paraparesia. Um estudo mostrou que a prevalência de comprometimento, limitações para execução de atividade de vida diária e limitação de participação varia de acordo com o estágio do HIV (RUSCH, 2004).

No geral o acompanhamento fisioterapêutico com pessoas que vivem com HIV visa fornecer um apoio personalizado para auxiliar na qualidade de vida, execução de atividades de vida geral, melhora de força e ganho de massa muscular, a fim de melhorar o funcionamento dos sistemas corporais e a interação social do indivíduo promovendo bem-estar no geral (VADER et al, 2021).



Na área da nutrição, é de extrema importância o acompanhamento nutricional com profissionais qualificados. Estudos demonstram que a falta e o excesso de alimentos podem causar malefícios durante e após o tratamento da doença. Além disso, alterações fisiológicas começam desde a ingestão até a digestão alimentar e, por isso, os portadores da doença que apresentam alimentações ricas em gorduras e pobre em fibras se encontram em estado de alerta tanto quanto os portadores com o estado de desnutrição.

As consequências listadas na pesquisa de Silva *et al* (2019) apontam que existem diversas, como: ingestão alimentar inadequada, dificuldade na ingestão e na absorção de alimentos e até mesmo depressão. Os estudos atuais já afirmam que a prescrição personalizada é fundamental para uma melhora do quadro e até de prevenção de agravos.

A partir de orientações nutricionais consegue-se alcançar marcos importantes, como a estabilidade e/ou aumento de peso após a perda por consequência do quadro atual. Os benefícios são para todas as faixas etárias, desde o feto até o idoso. O cuidado da alimentação começa junto com o coquetel, a boa alimentação faz parte do tratamento da doença assim podendo promover uma melhor qualidade de vida para os portadores de HIV. Além disso, o trabalho do nutricionista se estende também no cuidado com as interações fármaco-nutrientes. De acordo com Furini *et al* (2019), medicamentos como ritonavir, darunavir e tenofovir possuem reações quando ingeridos com alimentos, sendo orientado o uso dos fármacos após as refeições, evitando efeitos colaterais e alteração na biodisponibilidade.

O tratamento da infecção causada pelo HIV, quando feito com TARV, é associado a comorbidades, como: dislipidemias, diabetes, resistência à insulina e doenças cardiometabólicas. A desnutrição, perda de peso, presença da síndrome de wasting e deficiências nutricionais também são associadas a infecções virais e são analisadas a partir do diagnóstico nutricional realizado pelo nutricionista, que também possui o papel de orientar para o manejo de complicações decorrentes do HIV ou TARV. O diagnóstico nutricional em pessoas que vivem com HIV é elaborado a partir da avaliação da história clínica, análise de consumo alimentar, avaliação bioquímica, e análise antropométrica e da composição corporal (SILVEIRA; FALCO, 2020).

Ainda, segundo Silveira e Falco (2020), o comprometimento do sistema imunológico pela ação do vírus nos linfócitos TCD4⁺ é relacionado à perda de peso não intencional e de causa desconhecida, além de diarreia, anorexia, anemias, osteopenias, nefropatias, lipodistrofias e



doenças oportunistas, decorrente principalmente da deficiência de vitaminas do complexo B, A e E e minerais como selênio e zinco, importantes para estabilidade imunológica. Também, são recorrentes as modificações alimentares e dificuldades na deglutição e digestão alimentar.

De acordo com estudo realizado por Silva *et al* (2021) na cidade de Recife - PE, idosos portadores do vírus HIV possuem elevada prevalência de risco nutricional, o qual é influenciado por fatores como sexo, escolaridade, circunferência da cintura e depressão, sendo mais encontrado em mulheres com traços depressivos e de baixa escolaridade. A circunferência abdominal, em contrapartida, foi identificada como fator protetivo.

No que se refere ao cuidado da enfermagem deve ser realizado de forma integral e ir além do cuidado físico, pois tem como objetivo o cuidado ao paciente como um todo, intervindo nos aspectos biopsicossocial e espiritual, trazendo um equilíbrio e bem-estar (ISOLDI; CARVALHO; SIMPSON, 2017).

Pode-se afirmar que o enfermeiro é o profissional com papel fundamental no atendimento ao soropositivo, sendo que suas atribuições contam com: tratamento, diagnóstico, prevenção e educação em saúde. É indispensável que este tenha conhecimento técnico e teórico para a implementação de condutas específicas, em especial na solução de barreiras que possam impedir o tratamento ou a adesão deste (PATURALSKI; VADOR; BARBOSA, 2021).

Ademais, deve promover ações que trabalhe a prática do sexo seguro, sinais e sintomas da infecção, tratamento da doença no uso dos antirretrovirais de forma contínua, orientação sobre a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids, tendo consequência da diminuição das comorbidades secundária (SILVA et al, 2017).

Tendo em vista os fatos mencionados, torna-se evidente a importância da comunicação entre a equipe multiprofissional e o indivíduo, pois é essencial para que haja uma conscientização e comprometimento na adesão ao auxílio e tratamento. Além disso, a equipe de profissionais é uma chave importante para a aceitação do diagnóstico, orientação no uso de preservativos, tratamento antirretroviral e mudança de estilo de vida (LIMA et al, 2020).

Por sua vez, os profissionais de saúde precisam planejar ações educacionais na Atenção Básica para orientar como ter uma qualidade de vida satisfatória para pessoas que vivem com HIV/AIDS, formando um conjunto de informações claras e objetivas reunidas em materiais



educativos, tanto para facilitar o entendimento dos usuários, como para o próprio trabalho dos profissionais (TEIXEIRA et al, 2019).

4. CONCLUSÃO

Diante das evidências apresentadas, é possível perceber a amplitude das consequências do vírus em indivíduos portadores do HIV. Tais consequências trazem abalo a nível social, físico, psicológico e metabólico. Portanto, a atuação da equipe multidisciplinar torna-se essencial no tratamento e suporte às pessoas portadoras do vírus. Cada profissional traz consigo os conhecimentos necessários para auxiliar o indivíduo em suas necessidades mais complexas, tanto o fisioterapeuta contribuindo para o bem-estar físico, quanto o nutricionista para as orientações nutricionais e manutenção do peso e o enfermeiro com um suporte amplo, especialmente na parte biopsicossocial.

A partir das dificuldades que essa população enfrenta diariamente, desde o tratamento até a discriminação relacionada à doença, cabe à equipe multidisciplinar atendê-los de forma operacionalizada, abrangente, com integralidade e equidade, procedendo de forma respeitosa, ética e humanizada, a fim de observar as suas necessidades e orientar sobre o seu estado de saúde e tratamento, além de esclarecer dúvidas a partir de informações comprovadas cientificamente sobre a enfermidade.

Em vista disso, a atuação da equipe multidisciplinar deve ser idealizada como um conjunto de atividades otimizadas de acordo com as diferentes áreas da saúde, com a finalidade de desenvolver ações e propagar conhecimentos tornando a equipe apta para o auxílio e tratamento dos portadores do vírus.

Também, ressalta-se a importância das pessoas que vivem com HIV iniciarem o tratamento com TARV após o diagnóstico, prevenindo a transmissão do vírus e o agravamento das comorbidades associadas, como AIDS, tuberculose, pneumonia e problemas cardiovasculares, restabelecendo a função imunológica e qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS

BANDA, Gift Treighcy et al. Common impairments and functional limitations of HIV sequelae that require physiotherapy rehabilitation in the medical wards at Queen Elizabeth Central Hospital, Malawi: A cross sectional study. *Malawi medical journal : the journal of*



Medical Association of Malawi vol. 31,3 (2019): 171-176, doi:10.4314/mmj.v31i3.2. Acesso em: 08 jan de 2023.

CELUPPI, Ianka Cristina; METELSKI, Fernanda Karla; SUPLICI, Samara Eliane Rabelo; COSTA, Veridiana Tavares; MEIRELLES, Betina Hörner Schlindwein. Melhores práticas de gestão no cuidado ao HIV: scoping review. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 46, n. 133, p. 571-584, abr. 2022. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104202213322>>. Acesso em: 7 jan de 2023.

CHAN, T et al. Estratégias de Reabilitação Cognitiva e Neurológica para a Infecção pelo HIV do Sistema Nervoso Central. **Curr HIV / AIDS Rep** 17, 514-521 (2020). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11904-020-00515-0>>. Acesso em: 08 jan de 2023.

CUNHA, G. H. et al. Inquérito de conhecimento, atitude e prática sobre estilo de vida saudável em pessoas com HIV. **Escola Anna Nery [online]**. v. 27, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2022-0082pt>>. Acesso em: 4 de janeiro de 2023.

DAMIÃO, Jorginete de Jesus; AGOSTINI, Rafael; MAKSDUD, Ivia; FILGUEIRAS, Sandra; ROCHA, Fátima; MAIA, Ana Carolina; MELO, Eduardo Alves. Cuidando de Pessoas Vivendo com HIV/Aids na Atenção Primária à Saúde: nova agenda de enfrentamento de vulnerabilidades?. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 46, n. 132, p. 163-174, mar. 2022. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104202213211>>. Acesso em: 7 jan de 2023.

DEBOER, Heather et al. Recommendations for integrating physiotherapy into an interprofessional outpatient care setting for people living with HIV: a qualitative study. **BMJ open** vol. 9,5 e026827. 24 May. 2019, doi:10.1136/bmjopen-2018-026827. Acesso em: 08 jan de 2023.

FURINI AAC et al. Análise de interações medicamentosas e alimentares em pacientes com AIDS em uso da TAR associada à terapia de resgate. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**,2015;36(3):427. Acesso em: 10 jan de 2023.

ISOLDI, D. M. R; CARVALHO, F. P. B; SIMPSON, C. A. Análise contextual da assistência de enfermagem à pessoa com HIV/Aids. **Rev. Online de Pesquisa: Cuidado é fundamental**, v. 9, n. 1, pág: 273-278, 2017. Acesso em: 09 jan de 2023.

JUNG, Agam et al. Neurology research and teaching in Malawi. **Clinical medicine (London, England)** vol. 9,6 (2009): 570-1, doi:10.7861/clinmedicine.9-6-570. Acesso em: 08 jan de 2023.

LIMA, I. C. V. et al. Análise das necessidades de ajuda de homens com HIV que fazem sexo com homens. **Rev Esc Enferm USP**, v. 54, pág: 01-07, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019010303650>>. Acesso em 10 jan de 2023.

LINS, G. A. N et al. Reflexões éticas na atenção à saúde de pacientes com HIV. **Revista Bioética [online]**. v. 20, n. 3, p. 652 – 661, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1983-80422022303559PT>>. Acesso em: 4 jan de 2023.



PATURALSKI, J. P; VADOR, R. M. F; BARBOSA, F. A. F. Atuação do enfermeiro e da equipe multiprofissional na assistência a portadores de HIV. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.11, p.105822-105843, 2021. Acesso em: 09 jan de 2023.

RUSCH, Melanie et al. Impairments, activity limitations and participation restrictions: prevalence and associations among persons living with HIV/AIDS in British Columbia. **Health and quality of life outcomes** vol. 2 46. 6 Sep. 2004, doi:10.1186/1477-7525-2-46. Acesso em: 08 jan de 2023.

SILVA, MCA; BURGOS, MGPA; SILVA, RA. Alterações nutricionais e metabólicas em pacientes com AIDS em uso de terapia anti-retroviral. **DST J Bras Doenças Sex Transm.** 2010; 22(3):118. Acesso em: 10 jan de 2023.
SILVA, R. A. R. et al. Pessoas vivendo com Aids: associação entre diagnósticos de enfermagem e características sociodemográficas/clínicas. **Rev Bras Enferm**, v. 71, n. 5, pág:2684-91, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0420>>. Acesso em 10 jan de 2023.

SILVA, S. R. de A., et al. Risco nutricional e fatores associados em idosos com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral nas unidades de referência. **Rev. Bras. Geriat. Geront.**, n. 24, v. 5, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbagg/a/sGK8FFXwwfYsBkJDBMBkz7v/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 09 jan. 2023.

SILVEIRA, E. A.; FALCO, M. O. Diagnóstico nutricional de pessoas que vivem com HIV/AIDS: revisão de protocolos nacionais e internacionais. **Ciência e Saúde Coletiva**, n. 25, v. 12, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/n3HCRh7SkJNf8rpSm4tLPst/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 09 jan. 2023.

TEIXEIRA, E. et al. Desenvolvimento participativo de tecnologia educacional em contexto HIV/Aids. **Rev Min Enferm**, v. 23,pág: 01-07, 2019. Disponível em: <<http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20190084>>. Acesso em 10 jan de 2023.

UNAIDS. **Estatísticas Globais do HIV**. 2022. Disponível em: <<https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 7 jan de 2023.

VADER, Kyle et al. Strengths and Challenges of Implementing Physiotherapy in an HIV Community-Based Care Setting: A Qualitative Study of Perspectives of People Living with HIV and Healthcare Providers. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care** vol. 20 (2021): 23259582211005628. doi:10.1177/23259582211005628. Acesso em: 08 jan de 2023.



CAPÍTULO 2

VARÍOLA DOS MACACOS: DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Monkeypox: Diagnosis and Clinical Features

Viruela del simio: diagnóstico y características clínicas

 **10.56161/sci.ed.20230304c2**

Lennara Pereira Mota

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

José Fabrício de Carvalho Leal

Programa de pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília.

<https://orcid.org/0000-0003-1402-2545>

<http://lattes.cnpq.br/5743775508924082>

Ryan Alves de Azevêdo

Centro Universitário Unifacid Wyden, Biomedicina

<https://orcid.org/0000-0001-6292-3239>

<http://lattes.cnpq.br/7276770031470638>

Ana Luisa Carvalho Santana

UFPI - Medicina Veterinária

<https://orcid.org/0009-0002-4862-8000>

<https://lattes.cnpq.br/8974773554357488>

Beatriz Pires do Nascimento

Licenciatura em ciências biológicas

<https://orcid.org/0009-0002-5669-8586>

João Araújo dos Martirios Moura Fe

Graduação -Medicina- UFPI

Residência Médica – UFRJ

<http://lattes.cnpq.br/9422996593893789>

Dr Avelar Alves da Silva

Professor do Departamento de Clinica Geral da Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8204485246366026>

<https://orcid.org/0000-0002-4588-0334>

Resumo

A infecção foi descrita como equivalente à varíola comum. A linfadenopatia foi uma característica em destaque na doença da varíola dos macacos. O período de infecção e



manifestações da doença também são parecidos com os da varíola humana. As principais vias de transmissão são em grande maioria por gotícula respiratória ou via percutânea ou mucosa de contato. O trabalho tem por objetivo analisar através de publicações científicas as principais características clínicas e o diagnóstico da Varíola dos macacos. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo que se baseia na produção científica a partir de estudos científicos já publicados. A busca pelos textos foi realizada a partir das seguintes palavras-chaves: “Monkeypox”; “Detecção” e “Manifestações clínicas” na plataforma Scientific Electronic Library Online, Science Direct e dissertações e teses entre os anos de 2020 a 2022. É indispensável que os profissionais de saúde estejam qualificados para introduzir as medidas recomendadas pela OMS para o controle, prevenção e/ou contenção de riscos desse surto. Como o impacto na saúde pública tem sido muito intenso, é necessário promover o conhecimento sobre o vírus, suas causas, consequências, danos, disseminação e formas de controle. O fortalecimento de atividades para a promoção e prevenção, educação e melhora das condições de vida, são essenciais para o aprimoramento do cenário da saúde mundial. Epidemias e pandemias sempre continuarão a aparecer, mas a forma de enfrentá-las pode ser melhor e mais eficiente.

Palavras-chave: Monkeypox; Detecção; Manifestações clínicas.

Abstract

The infection has been described as equivalent to common smallpox. Lymphadenopathy was a prominent feature in monkeypox disease. The period of infection and manifestations of the disease are also similar to those of human smallpox. The main routes of transmission are mostly by respiratory droplet or percutaneous or mucosal contact. The objective of this work is to analyze, through scientific publications, the main clinical characteristics and the diagnosis of monkeypox. This is a qualitative bibliographical review based on scientific production based on already published scientific studies. The search for the texts was carried out using the following keywords: “Monkeypox”; “Detection” and “Clinical Manifestations” on the Scientific Electronic Library Online platform, Science Direct and dissertations and theses between the years 2020 to 2022. It is essential that health professionals are qualified to introduce the measures recommended by WHO for the control, prevention and/or containment of risks of this outbreak. As the impact on public health has been very intense, it is necessary to promote knowledge about the virus, its causes, consequences, damage, dissemination and forms of control. The strengthening of activities for promotion and prevention, education and improvement of living conditions are essential for improving the global health scenario. Epidemics and pandemics will always continue to appear, but the way to face them can be better and more efficient.

Keywords: Monkeypox; Detection; Clinical manifestations.

Resumen

La infección ha sido descrita como equivalente a la viruela común. La linfadenopatía fue una característica prominente en la enfermedad de la viruela del simio. El período de infección y las manifestaciones de la enfermedad también son similares a los de la viruela humana. Las principales vías de transmisión son principalmente por gotitas respiratorias o contacto



percutáneo o mucoso. El objetivo de este trabajo es analizar, a través de publicaciones científicas, las principales características clínicas y el diagnóstico de la viruela del simio. Esta es una revisión bibliográfica cualitativa basada en la producción científica basada en estudios científicos ya publicados. La búsqueda de los textos se realizó utilizando las siguientes palabras clave: “Monkeypox”; “Detección” y “Manifestaciones Clínicas” en la plataforma Scientific Electronic Library Online, Science Direct y disertaciones y tesis entre los años 2020 a 2022. Es fundamental que los profesionales de la salud estén capacitados para introducir las medidas recomendadas por la OMS para el control, prevención y /o contención de riesgos de este brote. Como el impacto en la salud pública ha sido muy intenso, es necesario promover el conocimiento sobre el virus, sus causas, consecuencias, daños, diseminación y formas de control. El fortalecimiento de las actividades de promoción y prevención, educación y mejoramiento de las condiciones de vida son esenciales para mejorar el escenario de salud global. Siempre seguirán apareciendo epidemias y pandemias, pero la forma de enfrentarlas puede ser mejor y más eficiente.

Palabras clave: Viruela del simio; Detección; Manifestaciones clínicas.

1. Introdução

Há cerca de 60 anos atrás o vírus da varíola dos macacos foi descoberto e continua atualmente na vigilância dos setores de saúde. É uma infecção zoonótica que permanece endêmica na África Central e Ocidental em especial nos animais, mas com grande aumento de casos em humanos e com alguns surtos relatados (BIGARAN *et al.*, 2022).

Em Maio de 2022, houve um número crescente de casos em pelo menos 12 diferentes países não africanos. De acordo com esse cenário, a Organização Mundial de Saúde (OMS) compartilhou com seus Estados-Membros diversas considerações em relação a identificação de casos, isolamento e acompanhamento de contatos, manejo clínico, prevenção e controle da infecção (DE BONA SATOR *et al.*, 2022).

A queda da imunidade pode levar a um aumento do potencial de transmissão entre animal e humano, seguido da transmissão de pessoa para pessoa e pelo contato com fômites. Além da diminuição da imunidade em relação à varíola, outros fatores têm desempenhado um papel no crescimento da prevalência de infecções por ortopoxvírus em humanos. O comportamento humano pode exercer um maior papel devido ao entusiasmo atual pela propriedade de animais e gado exóticos que criou uma perspectiva para o movimento internacional de poxvirus, como por exemplo a varíola do macaco, varíola bovina, entre outros e também em relação ao transporte e o abandono de animais de companhia e de hobby infectados podem liberar ortopoxvírus zoonóticos em ambientes ingênuos e levar a surtos em animais e humanos não imunes (BRITES *et al.*, 2022).

A infecção foi descrita como equivalente à varíola comum. A linfadenopatia foi uma



característica em destaque na doença da varíola dos macacos. O período de infecção e manifestações da doença também são parecidos com os da varíola humana. As principais vias de transmissão são em grande maioria por gotícula respiratória ou via percutânea ou mucosa de contato. Os indivíduos que necessitam de internação, tem um desenvolvimento mais grave da doença e uma maior taxa de letalidade, em relação aos pacientes não internados. O período de exposição e início da febre variam em torno de 10 a 14 dias, e o intervalo entre a exposição e o surgimento do exantema varia de 12 a 16 dias. A febre vem acompanhada de mialgia, cefaleia, dorsalgia, mal estar e prostração, além de erupção cutânea em 1 a 3 dias após o início da febre (BIGARAN *et al.*, 2022).

O aumento da frequência das doenças infecciosas emergentes com potencial pandêmico cresceram nas últimas duas décadas, e como ficou evidente com a COVID- 19, essas infecções são uma crescente ameaça para a saúde pública global. Em relação as doenças reemergentes é indicativo que a mudança no comportamento epidemiológico das doenças já conhecidas, e que haviam sido controladas, voltaram a configurar uma ameaça a saúde humana, como por exemplo o sarampo e recentemente, o surto da varíola do macaco (DE BONA SATOR *et al.*, 2022).

A ocorrência em países não endêmicos está relacionada a viagens a países onde a infecção é endêmica, por transmissão de animais importados ou através de contato com vínculo epidemiológico. Diferentes surtos de monkeypox foram notificados em países não endêmicos, desde que a patologia foi inicialmente descrita em 1958, porém o surto em 2022 possui o maior número de casos confirmados e a maior distribuição mundial (DE PAULA *et al.*, 2022).

Geralmente os sintomas da infecção são leves e comumente desaparecem de forma espontânea. Estudos mostram que também podem ocorrer quadros graves, principalmente em crianças ou pessoas com sistema imune debilitado, implicando em uma necessidade de maior atenção das equipes de saúde, especialmente em relação à transmissão desse patógeno. As complicações mais alarmantes tiveram maior recorrência entre indivíduos não imunizados contra a varíola comum, apontando que a vacina contra o vírus Smallpox pode ser eficaz na prevenção da contaminação pelo vírus Monkeypox (CASTANHEIRA *et al.*, 2022).

O trabalho tem por objetivo analisar através de publicações científicas as principais características clínicas e o diagnóstico da Varíola dos macacos.



2. Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo que se baseia na produção científica a partir de estudos científicos já publicados. A busca pelos textos foi realizada a partir das seguintes palavras-chaves: “Monkeypox”; “Detecção” e “Manifestações clínicas” na plataforma Scientific Electronic Library Online, Science Direct e dissertações e teses.

Os critérios de inclusão foram pesquisas científicas publicadas de 2020 a 2022, publicados no idioma português, inglês e espanhol, que atendiam ao problema da pesquisa: Quais as principais características clínicas e opções de diagnóstico da Varíola dos macacos? Os critérios de exclusão foram trabalhos científicos com apenas resumos disponíveis, publicações duplicadas, artigos de relato de experiência, reflexivo, editoriais, comentários e cartas ao editor.

A partir do problema de pesquisa foram selecionados artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais escolhidos a partir de levantamento realizado por meios dos descritores na biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online, Science Direct e dissertações e teses.

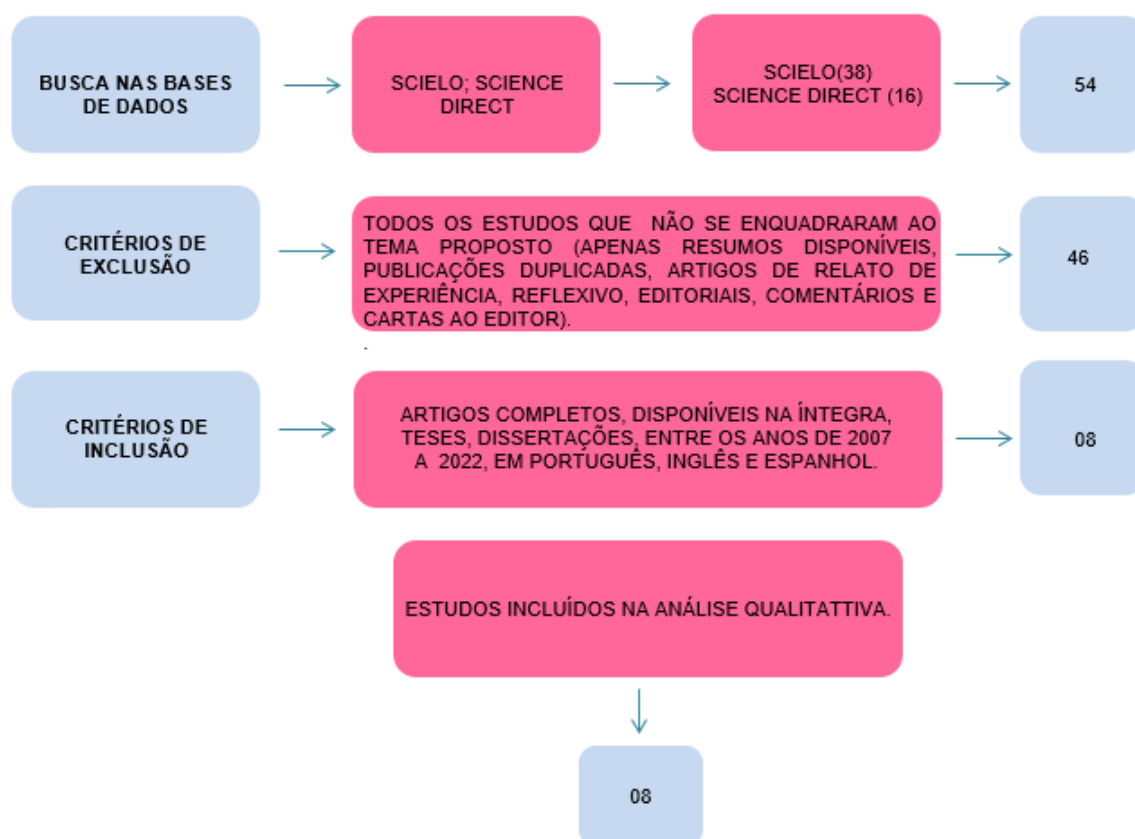
Os artigos foram selecionados para leitura e foram incluídos na análise quantitativa artigos que se enquadravam no tema proposto do trabalho.



3. Resultados e Discussão

A Figura 1 ilustra os resultados deste trabalho que foram obtidos através da análise qualitativa de publicações sobre as características clínicas e diagnóstico da varíola dos macacos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online e Science Direct.

Figura 1: Fluxograma que apresenta o processo de seleção das publicações utilizadas, Teresina, Brasil, 2023.



Fonte: (Mota *et al.*, 2023).

Os resultados deste trabalho foram obtidos através da análise qualitativa de publicações sobre as manifestações clínicas e o diagnóstico da varíola dos macacos encontrados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online e Science Direct obtendo 38 artigos na Scielo e 16 artigos no Science Direct. Foram excluídos 34 artigos da Scielo e 12 do Science Direct por não se enquadrarem no tema proposto. Foram incluídos na análise qualitativa 04 artigos da Scielo e 04 artigos do Science Direct entre os anos de 2020 a 2022.



De acordo com a pesquisa realizada nas bases de dados, foi possível listar os principais títulos, objetivos e conclusões dos estudos publicados na literatura, utilizados neste trabalho conforme o **Quadro 1**.

Quadro 1. Principais títulos, objetivos e conclusões dos artigos utilizados na pesquisa, Teresina, Brasil, 2023.

AUTORES / ANO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
BIGARAN <i>et al.</i>, 2022.	Uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da Monkeypox.	O objetivo deste estudo é revisar através da literatura científica a importância da abordagem integral dos aspectos clínicos e epidemiológicos da Monkeypox, varíola do macaco.	Para estudos futuros, sugere-se elaboração de estudos para quantificar os locais com maiores ocorrências, e diante disso, propor medidas para realizar educação em saúde nas comunidades, escolas, unidades de saúde, além de políticas públicas que possam auxiliar a melhorar o fluxo de atendimentos, notificações dos casos, vacinação em massa.
SATOR <i>et al.</i>, 2022.	Emergência e ressurgimento de doenças infecciosas: os desafios das fronteiras sanitárias	O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da importância das fronteiras sanitárias e suas particularidades, no contexto das doenças infectocontagiosas.	O fortalecimento de ações para a promoção e prevenção, educação, melhoramento das condições de vida, são fundamentais para a melhoria de cenário da saúde global. Epidemias/pandemias sempre continuarão a surgir, mas a forma de enfrentá-las pode mudar.
NETO <i>et al.</i>, 2022.	Epidemiologia da varíola dos macacos na Bahia em 2022: estudo observacional	O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil epidemiológico dos registros positivos da varíola dos macacos em pacientes no estado da Bahia.	Conclui-se que a varíola dos macacos constitui-se como uma enfermidade histórica para a saúde pública do globo. Diretrizes de prevenção e programas de imunização em massa tiveram de ser instituídas pelas nações mundiais com o objetivo de conter a transmissão da enfermidade.
BRITES <i>et al.</i>, 2022.	Os dois primeiros casos de infecção por varíola dos macacos em HSH na Bahia, Brasil, e o sequenciamento viral.	Relatamos aqui os dois primeiros casos de infecção por varíola símia na Bahia, Brasil, um deles em uma pessoa vivendo com HIV, em tratamento estável.	Até o momento, não há tratamento estabelecido para a varíola dos macacos e as vacinas contra ela não estão amplamente disponíveis. Estratégias preventivas devem ser implementadas para permitir o controle adequado do surto atual e identificar possíveis



			mudanças epidemiológicas que aumentem o risco de disseminação da varíola símia para países não endêmicos e dificultem seu controle. Além disso, a evolução clínica e o desfecho da varíola símia entre PVHIV sem tratamento ou com doença descontrolada merecem mais estudos.
DE BAETSELIER et al., 2022.	Detecção retrospectiva de infecções assintomáticas pelo vírus da varíola dos macacos entre os frequentadores de clínicas de saúde sexual masculina na Bélgica.	Avaliar retrospectivamente se as infecções por MPXV permaneceram sem diagnóstico entre homens atendidos em uma grande clínica de saúde sexual na Bélgica, em maio de 2022.	Em conclusão, a descoberta de vários casos de varíola símia que permaneceram sem diagnóstico no início da epidemia implica que a busca de casos deve ser intensificada. Em primeiro lugar, os profissionais de saúde e os indivíduos em risco de infecção devem estar cientes de que os sintomas da varíola símia podem se sobrepor aos de outras doenças, em particular as DSTs.
SHARMA et al., 2022.	Uma visão geral sobre Monkeypox, Paradigmas Atuais e Avanços em Vacinação, Tratamento e Clínica Gestão: tendências, escopo, promessa e desafios.	O presente artigo apresenta uma visão geral sobre o vírus da varíola dos macacos (MPXV) e o quadro clínico da doença (MPX), com foco especial nos avanços de vacinas, drogas e terapêutica.	Em resumo, o sistema de saúde precisa aumentar a conscientização pública, monitorar ativamente doenças, diagnosticar pacientes rapidamente e prontamente relatar dados, a fim de tomar medidas de intervenção pública contra o MPXV, sendo um vírus com potencial para causar uma epidemia.
SCHRARSTZHAUP T et al., 2022.	Estimativas iniciais da tendência de incidência e número reprodutivo da epidemia de varíola símia no Brasil.	Calcular o crescimento semanal da incidência e do número reprodutivo efetivo (Rt) da epidemia de Monkeypox 2022 durante sua introdução no Brasil.	O surto de Monkeypox no Brasil é uma emergência de saúde pública significativa que requer estratégias coordenadas de saúde pública, como testes, rastreamento de contatos e vacinação.
CASTANHEIRA et al., 2022.	A atuação do enfermeiro frente a suspeita e/ou confirmação da doença monkeypox.	O presente estudo tem como objetivo geral descrever, através da literatura, a atuação do enfermeiro durante o atendimento de pacientes com suspeita e/ou confirmação da doença Monkeypox.	Assim, analisando a origem, transmissão, sintomas e tratamento/prevenção da Monkeypox; diferenciando essa patologia da varíola humana (Orthopoxvírus Simiae x Smallpox) e da varicela (catapora); e relacionando os cuidados e atenção da enfermagem nos casos de suspeita e/ou confirmação do vírus, viu-se que a atuação do enfermeiro nesse contexto é primordial.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A varíola dos macacos é uma zoonose viral (infecção causada por vírus transmitidos de animais para seres humanos) que leva à sintomas semelhantes aos observados em pacientes com varíola no passado, embora menos graves. Os hospedeiros animais incluem uma variedade de roedores e primatas não humanos (DE BONA SATOR *et al.*, 2022; DIAZ, 2021).

Acontece principalmente na África Ocidental e Central. Apesar da infecção ser também chamada de varíola dos macacos, não existe participação de macacos na transmissão para seres humanos. Todas as transmissões que já foram identificadas até o momento pelas agências de saúde mundial foram atribuídas à transmissão entre pessoas (KALER *et al.*, 2022).

A Monkeypox, é causada por um vírus de DNA de fita dupla que pertence ao gênero *Orthopoxvirus* da família *Poxviridae*. Estudos mostram que os constantes surtos de doenças zoonóticas infecciosas com potencial epidêmico na África Central e Ocidental continuam a evidenciar grandes risco para a saúde pública, tanto para a saúde regional, como continental e global (BIGARAN *et al.*, 2022; BRITES *et al.*, 2022).

Estudos filogenéticos com o Monkeypox Vírus (MPXV) isolado da África Ocidental e da Bacia do Congo apresentaram diferenças genéticas consideráveis que poderiam se refletir na patogenicidade do MPXV. Com base nesses estudos, os MPXV foram classificados em duas clades diferentes: o da África Ocidental (que possui menor patogenicidade) e o da Bacia do Congo (que possui maior patogenicidade). Na África, especialmente, a infecção pelo MPXV ocorria com maior frequência em crianças de até 10 anos e a transmissão entre humanos era pouco comum (KREUTZ; REZENDE; MATÉ, 2022).

A varíola dos macacos trata-se de uma zoonose causada pelo vírus monkeypox, que pertence ao gênero orthopoxvirus. Sua denominação atípica origina-se de sua descoberta em 1958, em macacos de laboratórios dinamarqueses. Desde de então, os primeiros registros de transmissão em humanos ocorreram na República Democrática do Congo, na África, em 1970. No dia 23 de julho de 2022, foi apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), em consequência de sua importância epidemiológica, com cerca de 68 mil acometimentos e 25 óbitos ao redor do mundo (NETO *et al.*, 2022; SHARMA *et al.*, 2022).

Seu principal meio de infecção se dá através do contato direto ou indireto com lesões na



pele, secreções expelidas pelas vias respiratórias, ou objetos infectados com fluidos dos pacientes infectados. Os principais achados clínicos em pacientes acometidos pela doença são: O aparecimento de pústulas cutâneas de forma aguda, acompanhadas por dores de cabeça, febre, aumento dos linfonodos, mialgias e fadiga. Apesar de não existir um tratamento específico para a varíola dos macacos, com o acompanhamento sendo sintomático, diretrizes da OMS apontam que a vacinação contra a varíola tradicional pode ser eficaz para a sua forma mais atual (DE BAETSELIER *et al.*, 2022).

O período de incubação da MPXV em geral é de 6 a 13 dias após o contato, mas pode oscilar de 5 a 21 dias. Apesar de a maioria dos pacientes se recuperar em semanas, foram descritas complicações e sequelas graves mais frequentemente entre os não vacinados contra varíola do que nos vacinados (cerca de 74% contra 39,5%). Não é certo se há diminuição da imunidade contra varíola devido à vacinação ao longo prazo; no entanto, estudos indicam que a vacinação contra a varíola é aproximadamente 85% efetiva na prevenção da MPXV. Como a vacinação prévia contra a varíola pode levar em uma evolução mais leve da infecção, é essencial verificar o estado vacinal em qualquer pessoa exposta ao vírus. A evidência da vacinação prévia contra a varíola geralmente pode ser vista como uma cicatriz na parte superior do braço (SCHRARSTZHAUPT *et al.*, 2022).

A MPXV pode levar a uma diversidade de sinais e sintomas clínicos. A fase inicial da doença clínica geralmente dura de 1 a 5 dias, durante os quais os indivíduos contaminados podem apresentar febre, cefaleia, dor nas costas, dores musculares, falta de energia e linfadenopatia, que é uma característica que difere de outras infecções. Segue-se uma segunda fase, que acontece tipicamente de 1 a 3 dias após o desaparecimento da febre com o aparecimento de uma erupção cutânea. A erupção pode apresentar-se em fases sequenciais: máculas, pápulas, vesículas, pústulas, umbilicação antes da formação de crostas e descamação por um período que pode variar de 2 a 3 semanas. As lesões diferem em tamanho de 0,5 a 1 cm de diâmetro, e podem aparecer algumas ou várias. A erupção inicia-se na face e estende-se até a palma das mãos e a planta dos pés, podendo abranger as mucosas orais, conjuntiva, córnea e/ou genitália (LUM *et al.*, 2022).

O diagnóstico da varíola dos macacos deve ser realizado por um infectologista ou clínico geral, por meio da avaliação do histórico clínico do paciente, os seus sintomas apresentados e deve ser realizado o exame RT-PCR, que é executado com uma amostra de secreção da lesão ou parte da própria lesão. Apenas através desse exame é que torna-se possível confirmar a presença do vírus responsável pela infecção. Deste modo, nota-se a relevância de se analisar de forma adequada os sintomas, procurar assistência médica e realizar o exame, que são questões



fundamentais para identificar corretamente a presença do vírus (CASTANHEIRA *et al.*, 2022).

Há poucos estudos em relação a resistência do MPXV no ambiente; toda via, de forma geral, os poxvirus são relativamente resistentes. No surto que ocorreu nos Estados Unidos em 2003, por exemplo, o MPXV manteve-se viável (ou seja, com capacidade de se replicar em cultivo de células) no ambiente em superfícies porosas até o momento da desinfecção do ambiente, que aconteceu 15 dias após a saída do paciente do local. Além do mais, em vários pacientes infectados, foi possível detectar o vírus em amostras de urina, sêmen e de swabs coletados da região da orofaringe e da região anorretal, apontando para uma ampla possibilidade de disseminação do vírus via aerossóis e secreções corporais. O vírus Vaccinia (VACV) pertencente a mesma família do MPXV pode resistir viável por até 13 anos em crostas retiradas de lesões de pacientes infectados e armazenadas dentro de envelopes de papel em condições de baixa umidade e temperaturas amenas, ou ambiente refrigerado. É possível, portanto, que o MPXV possa se manter viável e infeccioso em condições ambientais por um tempo maior aquele detectado no surto em 2003 nos EUA (KREUTZ; REZENDE; MATÉ, 2022).

É indispensável que os profissionais de saúde estejam qualificados para introduzir as medidas recomendadas pela OMS para o controle, prevenção e/ou contenção de riscos desse surto. Como o impacto na saúde pública tem sido muito intenso, é necessário promover o conhecimento sobre o vírus, suas causas, consequências, danos, disseminação e formas de controle. É importante mencionar que a imunização básica corresponde em duas doses de vacina com intervalo de 28 dias. A primeira dose já fornece uma boa proteção contra a MPXV, a segunda dose geralmente só estende a duração da proteção da vacina, o que sugere que uma dose já é suficiente para pacientes que já foram vacinados anteriormente contra a varíola. Porém, pessoas que apresentam o sistema imunológico comprometido devem realizar as duas doses de reforço, apesar de já ter sido vacinado anteriormente (CASTANHEIRA *et al.*, 2022).

4. Conclusão

A varíola dos macacos se estabelece como uma doença histórica para a saúde pública mundial. As investigações rápidas das ocorrências e os estudos de controle são necessários para o entendimento desse surto que ainda está em curso. Quando observamos a reintrodução das doenças infecciosas na nova agenda mundial de prioridades em saúde pública, percebemos que as atividades de controle desse grupo de doenças ficaram bem mais difíceis do que no passado.

Para isso, torna-se necessário, além do aumento de coberturas de saneamento e de vacinação, uma rede eficaz de serviços básicos de saúde e um sistema de vigilância sanitária



adequado. O fortalecimento de atividades para a promoção e prevenção, educação e melhora das condições de vida, são essenciais para o aprimoramento do cenário da saúde mundial. Epidemias e pandemias sempre continuarão a aparecer, mas a forma de enfrentá-las pode ser melhor e mais eficiente.

Referências

BIGARAN, Larissa Toloy et al. Uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da Monkeypox. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e23411931612-e23411931612, 2022.

BRITES, Carlos et al. The first two cases of monkeypox infection in MSM in Bahia, Brazil, and viral sequencing. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 1841, 2022.

CASTANHEIRA, Ana Clara et al. A ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO FRENTE A SUSPEITA E/OU CONFIRMAÇÃO DA DOENÇA MONKEYPOX. 2022.

DE BONA SARTOR, Elisiane et al. EMERGÊNCIA E RESSURGIMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS: OS DESAFIOS DAS FRONTEIRAS SANITÁRIAS. **Visão Acadêmica**, v. 23, n. 3, 2022.

DE BAETSELIER, Irith et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. **Nature medicine**, v. 28, n. 11, p. 2288-2292, 2022.

DE PAULA, Regiane A. Cardoso et al. Informe epidemiológico: primeiros casos confirmados de monkeypox. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 19, p. 1-18, 2022.

DIAZ, James H. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, management, prevention, and control of increasing human infections with animal orthopoxviruses. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 32, n. 4, p. 528-536, 2021.

KALER, Jasndeeep et al. Monkeypox: a comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation. **Cureus**, v. 14, n. 7, 2022.



KREUTZ, L. C.; REZENDE, M. A.; MATÉ, Y. A. VARÍOLA DOS MACACOS (MONKEYPOX VIRUS-POXVIRIDAE): UMA BREVE REVISÃO. **Ars Veterinaria**, v. 38, n. 3, p. 111-115, 2022.

LUM, Fok-Moon et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 10, p. 597-613, 2022.

NETO, Fernando Antônio Ramos Schramm et al. Epidemiologia da varíola dos macacos na Bahia em 2022: estudo observacional. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e384111537525-e384111537525, 2022.

SCHRARSTZHAUPT, Isaac N.; FONTES-DUTRA, Mellanie; DIAZ-QUIJANO, Fredi Alexander. Early estimates of the incidence trend and the reproductive number of the monkeypox epidemic in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 50, p. 102484, 2022.

SHARMA, V. et al. An overview on Monkeypox, Current Paradigms and Advances in its Vaccination, Treatment and Clinical Management: Trends, Scope, Promise and Challenges. **J Pure Appl Microbiol**. 2022.



CAPÍTULO 3

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM A UM IDOSO COM SÍNDROME DE FOURNIER COM BASE NA TAXONOMIA CIPE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

NURSING CARE FOR AN ELDERLY MAN WITH FOURNIER SYNDROME
BASED ON THE ICNP TAXONOMY: AN EXPERIENCE REPORT

 **10.56161/sci.ed.20230304c3**

Ivaldo Victor Nascimento Silva

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<https://lattes.cnpq.br/8040826749623522>

Khaab Gibran Leal Vasconcelos

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9295240643719320>

Cassia Vitória de Oliveira Santos

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<https://lattes.cnpq.br/0461379738638517>

Hellen Louise Martins Barros

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<https://lattes.cnpq.br/2077467331623128>

Vitória Araújo de Sousa Macedo

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2792733273517514>

Davi Barbosa Lima de Macedo

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<https://lattes.cnpq.br/7847694950941425>

Nayne Cristine Matos Carvalho

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1985342860357566>

Mônica Aléxia da Silva Santos

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5284854846124643>

Patrícia Maria Gomes de Carvalho

UFPI - Universidade Federal do Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6006734311698439>



RESUMO

Introdução: A Síndrome de Fournier é uma patologia infecciosa grave que acomete mais frequentemente homens, causando destruição tissular na região do períneo, escroto e pênis. Essa condição necessita de antibioticoterapia, desbridamento cirúrgico precoce e agressivo. Sua rápida progressão pode levar ao óbito se não diagnosticado precocemente e estipulados os cuidados imediatos. **Objetivo:** Descrever a experiência de estudantes de enfermagem com base nas demandas terapêuticas de uma paciente idoso com Síndrome de Fournier empregando a CIPE®. **Métodos:** Estudo do tipo relato de experiência. A experiência se deu com alunos do Curso de Enfermagem do quinto período de uma Universidade Pública Federal no Piauí. **Resultados:** A experiência foi vivenciada durante as práticas da disciplina Fundamentos de Enfermagem em um hospital geral de média complexidade em Teresina, Piauí. A aplicação do SAE segundo a CIPE® por parte dos estudantes possibilitou uma linguagem específica de enfermagem, sendo possível organizar o trabalho profissional. Foi possível implementar as etapas do processo de enfermagem, com ênfase para diagnósticos, planejamento de intervenções e resultados esperados para a assistência adequada ao portador de Síndrome de Fournier. Constatou-se que a assistência deve ser embasada na monitoração dos sinais vitais, avaliação e tratamento da área lesionada e administração de medicamentos conforme o tratamento indicado. **Conclusão:** A atuação direcionada e científica pelo estudante de enfermagem, assim como o uso da terminologia CIPE®, foi fundamental para o cuidado ao paciente com Síndrome de Fournier, favoreceu a aprendizagem, facilitou o entendimento da disciplina especialmente no desenvolvimento da autonomia.

Palavras-chave: Gangrena de Fournier, Processo de Enfermagem, Fasciite Necrosante, Classificação, Enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: Fournier's Syndrome is a serious infectious disease that affects men more frequently, causing tissue destruction in the perineum, scrotum and penis region. This condition requires antibiotic therapy, early and aggressive surgical debridement. Its rapid progression can lead to death if it is not diagnosed early and immediate care is provided. **Objective:** To describe the experience of nursing students based on the therapeutic demands of an elderly patient with Fournier Syndrome using the ICNP®. **Methods:** Experience report type study. The experience took place with undergraduated students of the Nursing Course of the fifth period of a Federal Public University in Piauí. **Results:** The experience was lived during the practices of the Fundamentals of Nursing discipline in a general hospital of medium complexity in Teresina, Piauí. The application of the SNC according to the ICNP® by the students enabled a specific nursing language, making it possible to organize professional work. It was possible to implement the stages of the nursing process, with emphasis on diagnoses, intervention planning and expected results for adequate assistance to patients with Fournier Syndrome. It was found that the assistance should be based on the monitoring of vital signs, evaluation and treatment of the injured area and administration of medication according to the indicated treatment. **Conclusion:** The directed and scientific action by the nursing student, as well as the use of the ICNP® terminology, was fundamental for the care of patients with Fournier Syndrome, favored learning, facilitated the understanding of the discipline, especially in the development of autonomy.

Keywords: Fournier Gangrene, Nursing Theory, Fasciitis Necrotizing, Classification, Nursing.



INTRODUÇÃO

Também denominada Gangrena de Fournier ou Síndrome de Mellené, a Síndrome de Fournier (CID 10-N49.8) é uma condição rara, caracterizada por uma infecção bacteriana necrotizante perineal que possui um início repentino e apresenta rápida progressão (PIGNATTI *et al.*, 2017). Mencionada pela primeira vez em 1764, essa patologia pode atingir a região perianal, perineal e genital, com possibilidade de se expandir para regiões adjacentes. Acomete, predominantemente, homens acima de 50 anos de idade, enquanto a incidência em mulheres e crianças é mais rara (LIMA *et al.*, 2019).

Essa síndrome representa um problema de saúde pública, cuja incidência é de 1 caso a cada 7500 pessoas, apresentando alto custo para tratamento e reabilitação. Possui uma taxa de mortalidade que varia entre 13 a 30,8% no Brasil, sendo que, de acordo com estudos, pode chegar até 80% em diabéticos e idosos (SILVA *et al.*, 2019). A dificuldade de um diagnóstico precoce, assim como de tratamento adequado, interfere no prognóstico do paciente, podendo fazer com que o quadro evolua para sepse e falência múltipla de órgãos. É costumeiro a presença de comorbidades associadas a tal patologia, tais como Diabetes *Mellitus*, doenças renais, imunossupressão, entre outros (DOS-SANTOS *et al.*, 2018).

É imprescindível a detecção precoce, devido ao elevado potencial de gravidade, no qual se dá principalmente de forma clínica. Este diagnóstico dará um rumo adequado ao tratamento, que, apesar da condução devida, resulta em um enxerto de pele na região da ferida tratada. Contudo, exames de imagem e avaliação laboratorial são necessários para auxílio na conclusão diagnóstica (FERREIRA *et al.*, 2021).

Em relação ao tratamento da síndrome, geralmente é proposta antibioticoterapia de amplo espectro, desbridamento cirúrgico precoce - para retirar todo tecido desvitalizado - e os curativos (FERREIRA *et al.*, 2021). Este curativo, realizado durante toda internação, é de responsabilidade da equipe de enfermagem, bem como outras intervenções, que junto a um instrumento de apoio de organização, análise e avaliação dos dados sobre a evolução do paciente, buscam obter junto ao tratamento médico, o resultado esperado.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo descrever a experiência de estudantes de enfermagem com base nas demandas terapêuticas de uma paciente idosa com Síndrome de Fournier empregando a Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem, CIPE®.

METODOLOGIA



Trata-se de um estudo do tipo relato de experiência realizado por estudantes de graduação em Enfermagem durante a disciplina Fundamentos Básicos de Enfermagem, no quinto período do curso em uma Universidade Pública Federal no Piauí no período de julho a agosto de 2022 em um hospital geral de média complexidade em Teresina, Piauí.

Informa-se que não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um relato de experiência com uma proposta de contribuição à literatura científica a partir da vivência de estudantes de enfermagem durante o exercício e implantação da SAE com emprego da CIPE® junto a um paciente internado com Síndrome de Fournier.

Realizou-se, para apoiar a experiência, uma busca bibliográfica, em artigos científicos voltados para o tema a fim de encontrar os fundamentos científicos. Descreveram-se, em seguida, os principais diagnósticos de Enfermagem após a fase de coleta de dados durante o atendimento ao paciente e, após a listagem desses diagnósticos, foi realizada uma busca dos termos pela taxonomia CIPE® (CIPE, 2019/2020) e das principais intervenções de Enfermagem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolveu-se o processo de implantação da SAE junto a um paciente idoso (70 anos) internado acometido com a Síndrome de Fournier internado em um hospital geral de média complexidade durante a disciplina Fundamentos de Enfermagem em quatro etapas.

A professora da disciplina, inicialmente, nos despertou a importância da Sistematização da Assistência de Enfermagem e o uso da taxonomia CIPE®, com a realização de exame físico de forma completa e holística no paciente. Seguimos sensibilizados com ênfase na importância e necessidade da assistência integral, bem como na padronização dos diagnósticos e intervenções de Enfermagem.

Diante de tais condições observadas durante a experiência, correlacionadas às necessidades psicobiológicas e psicossociais, elaborou-se um quadro esquemático de sistematização da assistência de enfermagem. Caracterizaram-se, a seguir, os principais Diagnósticos de Enfermagem, Intervenções e Resultados Esperados encontrados com a utilização da taxonomia CIPE®.

Quadro 1. Planejamento da assistência de enfermagem, com as principais necessidades afetadas, diagnósticos, intervenções e resultados de enfermagem.

Necessidades afetadas	Diagnósticos de enfermagem	Intervenções de enfermagem	Resultados de enfermagem
-----------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------



Necessidades psicobiológicas			
Mecânica corporal Conforto Sono e repouso	Dor aguda	-Administrar analgésicos prescritos; -Aplicar calor/frio em regiões de dores; -Ensinar acompanhante a realizar massagem.	Controle da dor
Integridade tissular e integridade física Nutrição	Integridade tissular, prejudicada	-Controlar tração/Imobilidade no leito; -Cuidar de feridas por meio de curativos e coberturas; -Controlar nutrição junto a nutricionista; -Prevenir infecção com uso de material estéril.	Progresso da ferida, diminuído
Integridade tissular Motilidade	Risco de úlcera(lesão) por pressão	-Prevenir lesão por pressão, mudança de decúbito cada 2h; -Instalar colchão para alívio de pressão; -Proteger proeminências ósseas.	Risco de lesão por pressão, diminuído
Ambiente Mecânica corporal Oxigenação	Risco de infecção, aumentado	-Prevenir infecção cruzada por meio de técnica asséptica; -Cuidados com cateteres urinários e periféricos; -Monitoração respiratória, pelo risco de infecção respiratória.	Risco de infecção, diminuído
Exercícios e atividades físicas Motilidade Higiene	Mobilidade, prejudicada	-Promover exercícios de alongamento de membros, com auxílio do acompanhante; -Prevenir quedas com uso de grades elevadas; -Cabeceira elevada 45°.	Progredir na mobilidade
Necessidades psicossociais			
Autoestima Segurança Aprendizagem Sexualidade (necessidade psicobiológica)	Autoimagem, negativa	-Orientar sobre condição clínica; -Orientar sobre cirurgia plástica; -Apoio emocional com conversas; -Buscar apoio familiar.	Autoimagem, positiva

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com o estado do paciente, observou-se a necessidade de cuidados de alta dependência. Isso pode ser justificado pela necessidade do controle de sinais vitais de 2 em 2 horas, as restrições de mobilidade e restrição ao leito, alimentação autossuficiente, o banho realizado em leito, utilização de sonda vesical de demora e uso de drogas vasoativas para manutenção de pressão arterial.



Dentre os principais diagnósticos de enfermagem dos dados coletados está a dor aguda, principalmente na região da lesão genital que pela imobilidade da perna esquerda e pelas características da síndrome, irradia para as coxas. As intervenções levantadas com fim de controle desta dor são a administração de analgésicos e as promoções de conforto, incluindo o auxílio da acompanhante nestes cuidados.

No tocante à integridade da pele, em processo de recuperação, encontrava-se em tratamento sob prescrição médica, bem como submetido às intervenções planejadas da enfermagem, principalmente no local da lesão. Destacamos a prevenção da integridade do tecido de granulação já presente, com cuidados voltados aos curativos e tipos de coberturas, uma vez que a indicação neste tipo de lesão é a papaína 5%. Porém, em decorrência da presença de tecido de granulação, resultado do desbridamento pelo tratamento com a papaína 5%, optou-se por outras coberturas para evitar sangramentos, a partir do julgamento clínico, duas placas de alginato de cálcio, com a finalidade de absorver o excesso de exsudato, e o hidrogel para que o tecido de granulação recém-formado se mantivesse preservado, além da gaze de Rayon como segunda cobertura.

Além disso, sua dieta também é um ponto a ser considerado, pois uma nutrição rica em calorias e proteínas auxiliam na cicatrização e na diminuição dos riscos de infecções (LANA *et al.*, 2019).

Um dos fatores preocupantes desde sua internação é o risco de uma infecção secundária, seja através da lesão existente ou respiratória, em decorrência do próprio ambiente hospitalar, mas também dos cateteres em uso, tanto vesical, quanto venoso. Nesse sentido, as intervenções de enfermagem planejadas contemplam a monitoração, à procura de sinais flogísticos e técnicas assépticas.

Outra importante necessidade afetada é a mobilidade das pernas, prejudicada pela síndrome, que por conseguinte, o restringiu ao leito. Este fato acarreta um alto risco de LP. Logo, a promoção de exercícios de alongamentos, a prevenção de quedas e a instalação do colchão pneumático associado à mudança de decúbito estão entre as intervenções encontradas (SILVA *et al.*, 2019).

Em decorrência da localização da lesão, o cliente demonstrou, durante a conversa, sua autoimagem afetada, ligado à própria autoestima, segurança e sexualidade. Neste caso, as intervenções estão direcionadas para orientações de sua condição clínica, descrevendo as vantagens do diagnóstico precoce, sobre sua evolução, bem como da possibilidade e resultados da cirurgia plástica, que em seu caso, aguarda regulação. A literatura aponta que o paciente



acometido com Síndrome de Fournier deve buscar auxílio psicológico quando necessário (CUSTÓDIO *et al.*, 2020).

O paciente em questão neste estudo relatou que notou uma mudança no atendimento prestado pelos estudantes e referiu sentir-se feliz e agradeceu o atendimento prestado. Evidenciou-se, com a aplicação da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) a um paciente acometido com Síndrome de Fournier, que os estudantes puderam compreender, de maneira crítica, o atendimento direcionado a esse paciente de forma única e singular.

Reafirma-se, além disso, pela implantação da SAE, a prática assistencial e gerencial dos cuidados destinados a cada cliente, onde é possível colocar em evidência o conhecimento técnico-científico, por meio de um cuidado sistemático, o que contribui na valorização da categoria profissional e prestação de cuidados com maior qualidade.

CONCLUSÃO

A enfermagem, como um agente de contato direto com o paciente, representa um papel indispensável e determinante para a boa evolução clínica, e a sistematização da assistência afirma-se como uma ferramenta indispensável para o alcance de tal meta. Dessa forma é imprescindível que a equipe possua conhecimentos acerca da síndrome estudada, além da qualificação técnica e científica para prover os cuidados necessários e garantir a reabilitação do paciente.

A atuação direcionada e científica pelo estudante de enfermagem, assim como o uso da terminologia CIPE®, foi fundamental para o cuidado ao paciente com Síndrome de Fournier, favoreceu a aprendizagem, facilitou o entendimento da disciplina especialmente no desenvolvimento da autonomia.

REFERÊNCIAS

- CUSTÓDIO, S. A. A. *et al.* Síndrome de Fournier: análise de um relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7569-7577, 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/12812>>.
- FERREIRA, F. A. *et al.* Gangrena de Fournier: Novas abordagens terapêuticas com o uso de pressão negativa e oxigenoterapia hiperbárica. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16686>>.
- GARCIA, T. R. (org.). Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem (CIPE): versão 2019. Porto Alegre: Artmed, 2020. 280 p.



LANA, L. D. *et al.* Intervenções de Enfermagem ao paciente portador da Síndrome de Fournier. **Nursing (São Paulo)**; 22(259): 3395-3397, dez.2019. Disponível em: <http://www.revistanursing.com.br/revistas/259/pg35.pdf>.

LIMA, F. L. O. *et al.* Síndrome de Fournier e sua potencial variabilidade microbiológica. **Visão Acadêmica**, v. 20, n. 3, 2019. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/68007/39746>.

PIGNATTI, V. T. P. *et al.* Opções cirúrgicas para o tratamento da síndrome de Fournier. **Revista Relato de Casos do CBC**, n. 1, p. 1-3, 1900. Disponível em: <https://relatosdocbc.org.br/detalhes/83/opcoes-cirurgicas-para-o-tratamento-da-sindrome-de-fournier>.

DOS-SANTOS, D. R. *et al.* Perfil dos pacientes com gangrena de Fournier e sua evolução clínica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/n4v55NFwyZm5nzvtmcjmrTy/>.

SILVA, V. D. *et al.* Fournier's Syndrome Recurrence. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 2, p. 35-37, 2019. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/6998>.



CAPÍTULO 4

INFECÇÃO CONGÊNITA POR CITOMEGALOVÍRUS COMO FATOR DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AS A RISK FACTOR FOR HEARING LOSS

 **10.56161/sci.ed.20230304c4**

Gabriela Costa Gonçalves

Discente de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande.

<http://lattes.cnpq.br/0988751309404981>

Fernando Artur Oliveira de Sousa

Discente de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande.

<http://lattes.cnpq.br/6418307909216561>

Francisco Genildo da Silva

Discente de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande.

<https://lattes.cnpq.br/9796558539128212>

Pamela Isabel Japura Huanca

Discente de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande.

<http://lattes.cnpq.br/6513444084381562>

Yara Kaline Leite Fonseca

Discente de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande.

<http://lattes.cnpq.br/5565755262826253>

Vanessa Rolim Barreto Cavalcante

Especialista em Otorrinolaringologia e Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande.

<http://lattes.cnpq.br/0831422144993154>

RESUMO: O citomegalovírus é considerado a infecção viral congênita mais comum no mundo. A transmissão vertical do patógeno pode causar desde infecções assintomáticas a lesões irreversíveis no sistema nervoso central e em órgãos sensoriais dos embriões e fetos infectados, de modo que a deficiência auditiva é a complicação mais frequente nesses indivíduos. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo compreender as implicações otológicas da infecção congênita por citomegalovírus e, desse modo, ressaltar a importância do rastreio precoce de neonatos infectados pelo patógeno. Uma revisão bibliográfica de literatura foi realizada por meio de uma análise qualitativa e descritiva. As bases de dados SciELO e PubMed foram utilizadas para a coleta da amostra. Tendo em vista os critérios estabelecidos, foram selecionados 15 artigos para o presente estudo. Foi possível evidenciar que a infecção congênita por citomegalovírus representa um grave fator de risco para deficiência auditiva. Os fatores que predisõem à perda auditiva ainda não são bem compreendidos, mas acredita-se que resulte de fatores genéticos, perinatais e pós-natais. Lactentes sintomáticos e assintomáticos apresentam risco de complicações, com uma proporção significativa de crianças assintomáticas



desenvolvendo deficiência auditiva tardia. Neonatos identificados com esta infecção congênita precisam ser submetidos a exames auditivos e a acompanhamento audiológico permanente, pois possuem maior risco de perda auditiva neurosensorial tardia. Portanto, é necessário o estabelecimento de programas de triagem neonatal com testes diagnósticos eficazes em identificar precocemente a doença nos pacientes infantis, na tentativa de melhorarem o prognóstico e reduzir o impacto das complicações ocasionadas pelo vírus.

PALAVRAS-CHAVES: citomegalovírus; perda auditiva; transmissão vertical.

ABSTRACT: Cytomegalovirus is considered the most common congenital viral infection in the world. Vertical transmission of the pathogen can cause from asymptomatic infections to irreversible damage to the central nervous system and sensory organs of infected embryos and fetuses, so that hearing impairment is the most frequent complication in these individuals. In this sense, the present study aims to understand the otological implications of congenital cytomegalovirus infection and, thus, emphasize the importance of early screening of neonates infected with the pathogen. A bibliographic review of the literature was carried out through a qualitative and descriptive analysis. The SciELO and PubMed databases were used for sample collection. In view of the established criteria, 15 articles were selected for the present study. It was possible to show that congenital infection by cytomegalovirus represents a serious risk factor for hearing loss. The factors that predispose to hearing loss are still not well understood, but it is believed to result from genetic, perinatal and postnatal factors. Both symptomatic and asymptomatic infants are at risk for complications, with a significant proportion of asymptomatic infants developing late-onset hearing loss. Newborns identified with this congenital infection need to be submitted to auditory exams and permanent audiological follow-up, as they have a higher risk of late sensorineural hearing loss. Therefore, it is necessary to establish neonatal screening programs with diagnostic tests that are effective in identifying the disease in infant patients early, in an attempt to improve the prognosis and reduce the impact of complications caused by the virus.

KEY WORDS: cytomegalovirus; hearing loss; vertical transmission.

1. INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de fita dupla, pertencente à família dos *Herpesviridae*. Os seres humanos são os reservatórios primários do patógeno, que pode ser transmitido por meio dos fluidos corporais, tais como sangue, leite materno, saliva, urina e sêmen de indivíduos infectados. De modo geral, a infecção por CMV não causa muitos sintomas em pacientes saudáveis, porém, pode gerar grande impacto em indivíduos com sistema imune imaturo ou suprimido, como fetos em desenvolvimento e pacientes imunocomprometidos (DIETRICH; SCHIEFFELIN, 2019).



Nesse contexto, convém destacar que a transmissão materno-fetal do CMV é um grave problema de saúde pública, uma vez que a citomegalovirose é considerada a mais comum infecção viral congênita e pode causar múltiplas consequências aos fetos infectados (LIU et al., 2021). Estima-se que a citomegalovirose congênita ocorra em cerca de 0,2% a 6% dos nascidos vivos no mundo. Infelizmente, sua prevalência tem aumentado principalmente nos países em desenvolvimento, de modo que na América do Sul, África e Ásia, os índices de CVM congênito são de aproximadamente 1 a 2 acometidos para cada 100 nascimentos (KABANI; ROSS, 2020).

A infecção congênita por CMV pode ocorrer de forma assintomática ou ocasionar danos irreversíveis ao sistema nervoso central e órgãos sensoriais (MINAMI et al., 2020). De acordo com Kim e colaboradores (2020), os fetos com citomegalovirose podem desenvolver hepatoesplenomegalia, microcefalia, coriorretinite e déficits neurológicos, incluindo deficiências auditiva e visual. A infecção congênita por citomegalovírus é considerada a principal causa não genética de perda de audição infantil. Ao passo que a deficiência auditiva é a sequela mais frequente e observada em percentual variável de até 30% dos indivíduos infectados por CMV congenitamente (PALMA et al., 2020).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo compreender na literatura as implicações otológicas da infecção congênita por citomegalovírus, além de evidenciar a importância do diagnóstico precoce em neonatos acometidos pelo patógeno.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, uma vez que visa compreender e analisar os conhecimentos científicos referentes às implicações otológicas da infecção congênita por citomegalovírus. Para isso, realizou-se uma pesquisa de abordagem qualitativa e descritiva nos bancos de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (mantido pela National Library of Medicine). Conforme os Descritores em Ciências e Saúde (DeCS/MeSH), foram utilizando os termos: “citomegalovírus”, “transmissão vertical” e “perda auditiva”, organizados de acordo com a lógica booleana.

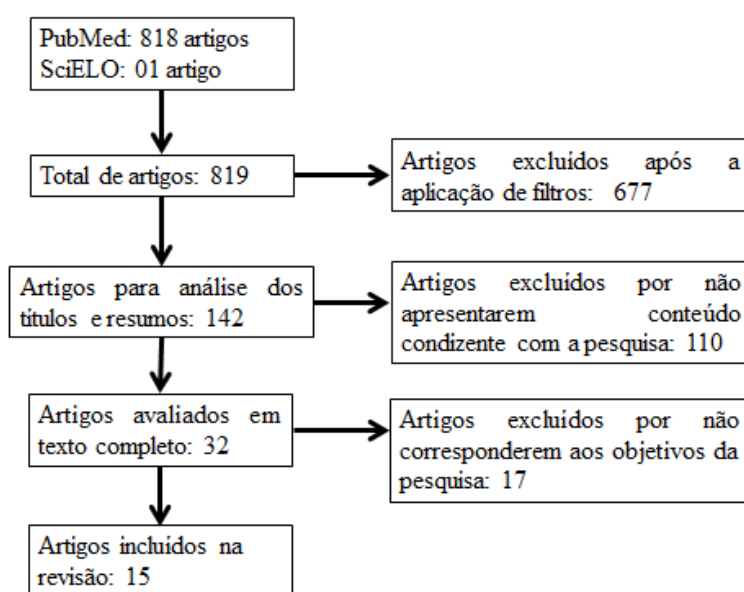


Para a coleta dos dados, houve a definição dos seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados nos últimos cinco anos (2017-2022), com texto completo disponível gratuitamente, nos idiomas: português, inglês ou espanhol. Além disso, foram excluídos os trabalhos que não possuíam relação com o tema da pesquisa ou apareciam duplicados nas bases de dados. Para a seleção dos artigos, realizou-se a leitura atenta do título e resumo dos mesmos, e quando considerados relevantes para o estudo, procedia-se à leitura interpretativa completa do estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a busca sistemática com a combinação dos descritores, sem o estabelecimento de filtros, foram encontrados 819 artigos nas bases de dados SciELO e PubMed. Depois da aplicação dos filtros, de acordo com os critérios de inclusão supramencionados, foram listados 142 artigos. Em seguida foi realizada a leitura dos resumos desses artigos e 110 deles foram excluídos por não corresponderem aos objetivos da pesquisa, resultando na seleção de 32 publicações. Após leitura e análise dos textos, 17 publicações foram descartadas por não corresponderem aos objetivos da pesquisa. Dessa forma, foram selecionados 15 artigos para a composição da presente revisão bibliográfica. Com o intuito de ilustrar o processo de seleção da amostra, utilizou-se o fluxograma, conforme figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos.





Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Os achados da literatura evidenciam informações importantes sobre as repercussões auditivas do citomegalovírus congênito. O CMV congênito é considerado a principal causa não genética de perda auditiva e de déficits neurológicos em crianças ((LIU et al., 2021).. O vírus pode ser transmitido para o feto por meio do sangue placentário, como também pelo contato com secreções vaginais durante o parto, leite materno ou transfusões sanguíneas após o nascimento. A transmissão vertical pode ocorrer de mulheres com infecção primária por CMV, reinfecção ou reativação. As infecções variam de assintomáticas a fatais e podem causar danos permanentes ao sistema nervoso central e órgãos sensoriais dos fetos e neonatos acometidos (MINAMI et al., 2020).

Desse modo, a infecção congênita por CMV pode ser classificada como sintomática ou assintomática. Lactentes infectados que apresentam múltiplas manifestações ou envolvimento do sistema nervoso central (SNC) são considerados sintomáticos moderados ou graves. Os recém-nascidos que possuem uma ou duas manifestações isoladas, leves e transitórias são considerados levemente sintomáticos e os que apresentam a perda de audição como única manifestação clínica são classificados como assintomáticos com perda auditiva isolada. Ademais, há lactentes que, apesar de infectados, são completamente assintomáticos após o nascimento (CHIOPRIS et al., 2020).

Apenas cerca de 10% a 15% das crianças com citomegalovirose congênita são sintomáticas e a maioria não é diagnosticada no nascimento (KIM et al., 2020). Lactentes sintomáticos e assintomáticos apresentam risco de sequelas, com uma proporção significativa de crianças assintomáticas desenvolvendo deficiência auditiva meses ou anos após o nascimento. Ainda segundo Kim et al. (2020), aproximadamente 7% a 15% dos pacientes clinicamente assintomáticos podem manifestar complicações tardias, incluindo perda auditiva, que é a sequela mais comum em pacientes clinicamente assintomáticos.

Contudo, ainda não há um consenso sobre os indicadores de complicações futuras em assintomáticos (KABANI; ROSS, 2020). Conforme Palma et al. (2020), a perda auditiva infantil consequente à infecção por CMV congênita resulta de diferentes fatores, como predisposição genética, fatores perinatais e pós-natais. Entretanto, o impacto de fatores



ambientais e genéticos nos índices de complicação auditiva do CMVc ainda não é bem compreendido.

Em uma análise de pacientes com infecção congênita por citomegalovírus na Espanha, 65% apresentaram comprometimento neurológico durante o período de acompanhamento, como atraso psicomotor, microcefalia, perda auditiva, distúrbios motores, epilepsia e coriorretinite. Dentre os pacientes com complicações, 46,2% apresentavam deficiência auditiva. Os sintomas ao nascer e alguns achados de neuroimagem, como a presença de anormalidades da substância branca ou distúrbios da migração neuronal, indicaram sequelas neurocognitivas resultantes da infecção congênita por citomegalovírus nesses pacientes (DE JUAN GALLACH et al., 2019).

Embora o mecanismo fisiopatológico exato seja desconhecido, duas vias potenciais poderiam explicar as repercussões clínicas da citomegalovirose congênita: o dano direto aos neurônios do gânglio espiral coclear ou células ciliadas presentes no órgão de Corti pelo CMV ou o dano causado pelo sistema imunológico do hospedeiro a essas células infectadas. A interrupção da homeostase do potássio resultante da lesão da membrana de Reissner ou da estria vascular coclear com subsequente dano ao órgão de Corti pode ser o principal mecanismo de perda auditiva neurosensorial na infecção congênita por CMV (SINGH; GAIDHANE, 2022).

A perda de audição neurosensorial pode ocorrer em crianças nascidas de mães com infecções primárias e não primárias por CMV, e tanto na infecção congênita assintomática quanto sintomática por CMV, todavia é mais comum após infecção primária materna (DEMMLER-HARRISON et al., 2020). Por outro lado, alguns estudos indicam que o tipo de infecção materna não prediz ao certo as repercussões neurológicas e otológicas em recém-nascidos, já que bebês nascidos de mães com infecção primária e não primária apresentaram desenvolvimento semelhantes (KOBAS et al., 2018).

Outros trabalhos científicos também destacam a importância da avaliação audiológica frequente em crianças com infecção clinicamente sintomática por CMV, mesmo que passem no teste de triagem auditiva neonatal (KIM et al., 2020). Conforme o estudo de Salomè et al. (2020), recém-nascidos sintomáticos infectados por CMV têm maior risco de perda auditiva neurosensorial mais tarde na infância. Viremia positiva e alta carga viral na urina no início são fatores de risco significativos para perda auditiva flutuante retardada. Esses dados são relevantes para um plano de acompanhamento adequado desses pacientes.



A alta incidência das infecções por CMV e o seu diagnóstico tardio sugerem a necessidade de preparar testes de rastreio e aumentar a formação dos ginecologistas, neonatologistas, pediatras e médicos, de modo geral, sobre as implicações da transmissão vertical do patógeno (KONOPKA et al., 2021). Informações sobre o risco de comprometimento congênito associado ao CMV podem ajudar a aperfeiçoar o atendimento de recém-nascidos infectados e, assim, melhorar o prognóstico, além de estimular medidas preventivas (ZHANG et al., 2021).

Por fim, crianças acometidas por CMV podem se beneficiar do implante coclear, em casos de perdas auditivas neurossensoriais severas a profundas, e/ou fonoaudiologia para déficits de fala ou linguagem (WALSH et al., 2021). Tais medidas devem ser iniciadas o mais precocemente possível, com o objetivo de minimizar os efeitos do patógeno no desenvolvimento auditivo, cognitivo e linguístico infantil, o que justifica a urgência do diagnóstico da infecção e de suas complicações. Para melhor compreensão das informações discutidas, os resultados dos artigos foram sintetizados na tabela 1.

Tabela 1 - Síntese dos resultados.

Título do artigo	Objetivo	Conclusão
Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment (CHIOPRIS et al., 2020).	Explorar os últimos desenvolvimentos no diagnóstico e tratamento da citomegalovirose congênita.	Os lactentes com CMV congênita podem ser sintomáticos ou assintomáticos ao nascimento.
Secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus (DE JUAN GALLACH et al., 2019).	Descrever as características clínico-analíticas de pacientes com sequelas neurológicas secundárias à CMV congênita e compará-los com os pacientes com CMV que não apresentaram sintomas neurológicos.	Sintomas ao nascimento e certos achados de neuroimagem predizem sequelas neurocognitivas em pacientes com infecção congênita por citomegalovirus.
Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital	Determinar a relação entre a infecção primária por CMV durante a gravidez, sintomas	A perda de audição pode ocorrer em crianças nascidas de mães com infecções



cytomegalovirus-infected offspring (DEMMLER-HARRISON et al., 2020).	ao nascimento no recém-nascido e perda auditiva tardia.	primárias e não primárias por CMV, e tanto na infecção congênita assintomática quanto sintomática por CMV, apesar de ser mais comum após infecção primária materna.
Congenital Cytomegalovirus Infection (KABANI; ROSS, 2020).	Investigar a relação entre o tipo de CMV congênita ao nascimento (sintomática ou assintomática) e o risco de sequelas.	A infecção congênita por CMV é uma importante causa de perda auditiva e deficiências neurológicas em crianças. Crianças com CMV congênito assintomático ou sintomático correm o risco de sequelas.
Audiologic Status of Children with Confirmed Cytomegalovirus Infection: a Case Series (KIM et al., 2020).	Investigar a capacidade auditiva em crianças com infecção confirmada por CMV e revisar os históricos de Triagem Auditiva Neonatal quanto à detecção de perda auditiva causada por CMV.	A perda auditiva é uma complicação grave da infecção por CMV em crianças. Deve ser ressaltada a importância da avaliação audiológica frequente em crianças com infecção clinicamente sintomática por CMV, mesmo que a Triagem Auditiva Neonatal não identifique alterações auditivas.
Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus	Identificar o número de infecções assintomáticas e sintomáticas por CMV congênita diagnosticadas entre 1999 e 2014 no Hospital da Universidade de	Foram observados desenvolvimento neurológico e audiológico semelhantes à longo prazo em bebês nascidos de mães



infection (KOBAS et al., 2018).	Lausanne; descrever os aspectos audiológicos e comparar os resultados clínicos entre bebês nascidos de mães com infecção primária e não primária.	com infecção primária e não primária.
Cytomegalovirus infections in pregnant women as a risk of congenital deafness in a child (KONOPKA et al., 2018).	Avaliar a audição de crianças com citomegalovírus congênito.	A infecção congênita por CMV pode causar perda auditiva. Crianças com doenças congênitas e CMV adquirido devem receber acompanhamento fonoaudiológico permanente.
Congenital cytomegalovirus infection and the risk of hearing loss in childhood: A PRISMA-compliant meta-analysis (LIU et al., 2021).	Resumir as evidências sobre a relação entre CMV congênita e perda auditiva infantil e determinar se essa relação difere de acordo com as características do paciente.	Os resultados do estudo sugerem que a infecção por CMV congênito aumenta o risco de perda auditiva.
A High Risk of Missing Congenital Cytomegalovirus-Associated Hearing Loss through Newborn Hearing Screening in Japan (MINAMI et al., 2021).	Esclarecer os resultados da TAN e as características audiológicas de pacientes com perda auditiva neurossensorial associada à citomegalovirose congênita.	A perda auditiva relacionada à CMV congênita é altamente heterogênea e existe um alto risco de passar despercebida pela TAN.
Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital (PALMA et al., 2019).	Compreender os fatores que predisõem à perda auditiva infantil em pacientes com CMV congênita.	A perda auditiva infantil consequente à infecção por CMV congênita resulta de diferentes fatores, como predisposição genética, fatores perinatais e pós-natais.



The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection (SALOMÈ et al., 2020).	Avaliar o resultado audiológico à longo prazo de pacientes com CMV congênita assintomáticos ao nascimento.	Viremia positiva e alta carga viral na urina são fatores de risco significativos para perda auditiva tardia em pacientes com CMV congênita.
A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection (SINGH; GAIDHANE, 2022).	Compreender os principais aspectos da perda auditiva associada à CMV congênita.	Embora o mecanismo fisiopatológico exato seja desconhecido, duas vias potenciais poderiam explicar as implicações clínicas da citomegalovirose congênita: o dano direto aos neurônios ou o dano causado pelo sistema imunológico do hospedeiro a essas células infectadas.
Congenital Cytomegalovirus and Human Immunodeficiency Virus: Effects on Hearing, Speech and Language Development, and Clinical Outcomes in Children (WALSH et al., 2021).	Investigar como a CMV congênita e/ou HIV podem afetar a audição, fala e desenvolvimento da linguagem em crianças, e a importância da identificação precoce para essas populações.	Crianças acometidas por CMV podem se beneficiar do implante coclear, em casos de perdas auditivas e/ou fonoaudiologia para déficits de fala ou linguagem.
Association between Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Injury in Neonates: A Meta-analysis of Cohort Studies (ZHANG et al., 2021).	Avaliar a associação entre infecção congênita por citomegalovírus e lesão cerebral em neonatos.	Os riscos de deficiência auditiva e microcefalia em recém-nascidos podem estar associados à infecção congênita por CMV.

Fonte: Elaborada pelos autores (2022).



4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que a infecção congênita por citomegalovírus representa um grave fator de risco para deficiência auditiva. Os fatores que predispõe à perda de audição ainda não são bem compreendidos, mas se acredita que ela resulte da combinação de fatores genéticos, perinatais e pós-natais. Tanto lactentes sintomáticos, quanto assintomáticos apresentam risco de complicações, com uma proporção significativa de crianças assintomáticas desenvolvendo deficiência auditiva tardia.

Dessa forma, é necessário o estabelecimento de programas de triagem neonatal e de testes diagnósticos eficientes, que permitam o tratamento precocemente e que, consequentemente, melhorem o prognóstico ao reduzir o risco de complicações causadas pelo vírus. Ademais, os profissionais da saúde devem ser capacitados quanto aos riscos da forma congênita da citomegalovirose, a fim de proporcionar uma assistência mais ampla aos pacientes infectados, especialmente gestantes e neonatos.

5. REFERÊNCIAS

CHIOPRIS, Giulia et al. **Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment.** Microorganisms vol. 8, 1 Oct. 2020. DOI: 10.3390/microorganisms8101516

DE JUAN GALLACH, Alba et al. **Secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus.** Neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus. Anales de pediatria vol. 93, 2020: p. 111-117. DOI:10.1016/j.anpedi.2019.12.021

DEMMLER-HARRISON, Gail et al. **Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring.** PloS one vol. 15, 9 Oct. 2020, DOI:10.1371/journal.pone.0240172

DIETRICH, Monika. SCHIEFFELIN, John. **Congenital Cytomegalovirus Infection.** The Ochsner journal vol. 19, 2019: p. 123-130. DOI:10.31486/toj.18.0095

KABANI, Nazia. ROSS, Shannon. **Congenital Cytomegalovirus Infection.** The Journal of infectious diseases vol. 221, Suppl 1, 2020: S9-S14. DOI:10.1093/infdis/jiz446

KIM, Ji Hyung et al. **Audiologic Status of Children with Confirmed Cytomegalovirus Infection: a Case Series.** Journal of Korean medical science vol. 35, 3 Aug. 2020, DOI:10.3346/jkms.2020.35.e244

KOBAS, Manuela et al. **Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus infection.** Swiss medical weekly vol. 148. 12 Jun. 2018, DOI:10.4414/smw.2018.14627



KONOPKA, Wiesław et al. **Cytomegalovirus infections in pregnant women as a risk of congenital deafness in a child.** Menopause review vol. 20, 2021: p. 122-126. DOI:10.5114/pm.2021.109391

LIU, Pei-Hui et al. **Congenital cytomegalovirus infection and the risk of hearing loss in childhood: A PRISMA-compliant meta-analysis.** Medicine vol. 100, 2021. DOI:10.1097/MD.00000000000027057

MINAMI, Shujiro Bando et al. **A High Risk of Missing Congenital Cytomegalovirus-Associated Hearing Loss through Newborn Hearing Screening in Japan.** Journal of clinical medicine vol. 10, 29 Oct. 2021, DOI:10.3390/jcm10215056

PALMA, S. et al. **Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital.** Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale vol. 39, 2019: p. 40-45. DOI:10.14639/0392-100X-2020

SALOMÈ, Serena et al. **The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection.** Frontiers in pediatrics vol. 8. 5 May. 2020, DOI:10.3389/fped.2020.00217

SINGH, Garima. GAIDHANE, Abhay. **A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection.** Cureus, vol. 14. 26 Oct. 2022, DOI:10.7759/cureus.30703

WALSH, Hannah et al. **Congenital Cytomegalovirus and Human Immunodeficiency Virus: Effects on Hearing, Speech and Language Development, and Clinical Outcomes in Children.** Frontiers in pediatrics vol. 9. 16 Dec. 2021, DOI:10.3389/fped.2021.771192

ZHANG, Li et al. **Association between Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Injury in Neonates: A Meta-analysis of Cohort Studies.** Behavioural neurology vol. 2021. 15 Oct. 2021, DOI:10.1155/2021/9603660



CAPÍTULO 5

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: DO CONTÁGIO AO TRATAMENTO

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: FROM CONSTAGION TO TREATMENT

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: DEL CONTAGIO AL TRATAMIENTO

 **10.56161/sci.ed.20230304c5**

Beatriz Rodrigues Peixoto

Faculdade Claretiano - Polo Boa Vista/RR

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-7893>

RESUMO

As micobactérias estão presentes há milhares de anos na terra, sendo que seu surgimento ainda gera algumas controvérsias dentre a comunidade científica. Dentro desta família bacteriana, destaca-se a *Mycobacterium tuberculosis*, na qual tem o poder de causar a doença da tuberculose em humanos e animais. Durante muitos anos ocorreram estudos na busca de entender a morfologia e patogênese da enfermidade, além de inúmeras pesquisas para o desenvolvimento de métodos preventivos, diagnósticos e tratamentos eficazes para a redução na taxa de mortalidade. O objetivo central é a discussão do histórico, formas de contágio, identificação por sinais clínicos e laboratoriais, morfologia bacteriana e esquemas de tratamentos para o combate da *M. tuberculosis*. Para sua confecção foram utilizados artigos publicados em bases de dados online como Google acadêmico, SciELO e PubMed, com esquemas de utilização e descarte adotado pela autora. A tuberculose continua presente na vida das pessoas ao redor do mundo, houve um avanço em relação a adesão da prevenção por meio da vacinação e a tratamentos utilizando fármacos, sendo que este último ponto ainda precisa de novos estudos devido a grande possibilidade de resistência da bactéria, o longo tempo de tratamento com doses que podem causar muitos efeitos colaterais nos pacientes.

Palavras-Chave: Mycobacterium; Tuberculose; Prevenção; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Mycobacteria have been present for thousands of years on earth, and their emergence still generates some controversy within the scientific community. Within this bacterial family, *Mycobacterium tuberculosis* stands out, in which it has the power to cause the disease of tuberculosis in humans and animals. For many years, studies have been carried out in an attempt to understand the morphology and pathogenesis of the disease, in addition to numerous researches for the development of preventive methods, diagnoses and effective treatments to reduce the mortality rate. The central objective is the discussion of the history, forms of



contagion, identification by clinical and laboratory signs, bacterial morphology and treatment schemes to combat *M. tuberculosis*. Articles published in online databases such as Google Scholar, SciELO and PubMed were used for its preparation, with use and disposal schemes adopted by the author. Tuberculosis is still present in the lives of people around the world, there has been progress in relation to adherence to prevention through vaccination and treatments using drugs, and this last point still needs further studies due to the great possibility of resistance of the bacteria, the long treatment time with doses that can cause many side effects in patients.

KEYWORDS: Mycobacterium; Tuberculosis; Prevention; Diagnosis; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

As bactérias estão presentes há milhares de anos no planeta, habitando o meio ambiente em geral, desde as plantas, animais e seres humanos, sendo utilizadas em reações químicas naturais ou não, no ramo alimentício e outros aspectos. Dentro deste reino, há uma família conhecida como Mycobacteriaceae, ou micobactérias, recebem este nome devido a sua semelhança com os fungos quando semeadas em cultura *in vivo*, acredita-se que elas tenham surgido há mais de 15.000 anos pois já foram detectados em múmias egípcias datadas de 4.400 a.C (BARBERIS, et al, 2017; MASSABNI, BONINI, 2019). Nela são classificadas 169 espécies, sendo 83 destas patogênicas, e 6 causadoras da tuberculose em humanos, destacando-se a *Mycobacterium tuberculosis*. (EUZÉBY, 1997; COLLINS, et al, 1997; CAMPOS, 2006; SANTOS, 2015).

A *M. tuberculosis* foi apresentada e descrita como bactéria pelo cientista alemão Robert Koch no ano de 1882, recebendo assim o nome de Bacilos de Koch. Porém muitos outros estudaram suas ações no corpo humano anteriormente, até mesmo buscando tratamentos que pudessem colaborar com a cura dos indivíduos infectados e reduzir o número de mortes (EUZÉBY, 1997; COLLINS, et al, 1997; CAMPOS, 2006; SANTOS, 2015).

O principal objetivo desta revisão bibliográfica é descrever o histórico, formas de contágio, identificação por sinais clínicos e laboratoriais, morfologia bacterianas e esquemas de tratamentos mais utilizados atualmente para o combate da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sendo ela a principal causadora da tuberculose (TB) em diversos países.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a confecção desta revisão bibliográfica foram realizadas pesquisas nas bases de dados online google acadêmico, SciELO e PubMed, utilizando as palavras-chave:



“*Mycobacterium tuberculosis*”, “doença tuberculose”, “variações patogênicas da tuberculose”, “histórico da bactéria mtb”, “Robert Koch sobre o bacilo M. tuberculosis”, “vacina BCG”, “tratamento para a tuberculose” e “ANVISA - tuberculose”, foram encontrados artigos publicados nos idiomas inglês e português.

No total foram visualizados 65 artigos, dentre eles 35 foram descartados pois não condizem com o tópico em análise ou não continham informações necessárias para utilização. Dentre os 30 artigos científicos utilizados, 22 são em inglês e 8 são em português, tendo datas de publicação entre 1982, o mais antigo, e 2021 o mais recente. Este artigo científico foi construído de acordo com as normas disponibilizadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3. HISTÓRICO

O surgimento das micobactérias ainda gera algumas dúvidas nos pesquisadores, em especial devido ao seu espaço de tempo. Bertolli Filho (2001), supõe que as micobactérias tenham surgido há 150 milhões de anos, porém o Mtb pode ter infectado o primeiro hominídeo há três milhões de anos. Já para Barberis *et al* (2017), a comprovação de sua existência se dá quando são encontradas múmias egípcias com deformidades típicas de TB, sendo datadas de 4.400 a.C, entrando neste mesmo conceito Rosemberg (1999) afirma que o faraó Amenófis IV e sua esposa Nefertiti provavelmente morreram de TB devido às características nas quais foram encontrados, mesmo após muitos anos.

Mas a TB é descrita posteriormente em vários países, todos relatam como sendo uma doença que afeta fortemente os pulmões, textos encontrados na Índia (há 3.300 anos) e na China (há 2.300 anos), demonstram a forma na qual eram tratados os pacientes diagnosticados de acordo com a cultura local, desde ingerir leite humano e até encantamentos nos quais os pacientes tinham que inalar fumigações até que um muco seja formado em sua garganta para expeli-lo, assim sendo encaminhado para a cura (TSUN - YAN, 1971; BERTOLLI FILHO, 2001; TYAGI, DHAR, 2003; BARBERIS *et al*, 2017; MASSABNI, BONINI, 2019).

Durante a Idade Média pouco se teve registros sobre a TB, na França e na Inglaterra há documentos que descrevem a escrófula, conhecida popularmente como “o mal do rei”, no qual alguns cientistas supunham tratar-se de uma forma de TB, até 1712 na Inglaterra e 1825 na França, acreditava-se que a cura era dada quando o rei tocava os enfermos (BARBERIS *et al*, 2017; MASSABNI, BONINI, 2019).



Já entre os séculos 15 e 16 muitos médicos tentaram adquirir novos conhecimentos sobre a doença, incluindo formas de tratamento eficazes, visto que o número de óbitos crescia mais a cada dia por tratar-se de uma doença silenciosa e que tende a levar o paciente a uma morte lenta. Em 1546, o médico italiano Girolamo Fracastoro relatou que sua transmissão era dada por "micropartículas" que se prendiam nos objetos de pessoas infectadas, por sua vez o médico francês Franciscus Sylvius identificou que os pulmões dos infectados continham pequenas granulações com aspecto purulento e formam cavidades que indicavam a gravidade da doença, aumentando assim o conhecimento em relação a doença e as possibilidades de prevenção e tratamento (BERTOLLI FILHO, 2001; MASSABNI, BONINI, 2019).

Durante a Revolução Industrial europeia, a taxa de mortalidade causada pela TB era de 900 a cada 100 mil habitantes, chegando a devastar o país (BARBERIS *et al*, 2017), a falta de fármacos e o pouco conhecimento sobre a doença incentivaram a utilização de métodos naturais, e muitas vezes ineficazes, o mais popularmente conhecido e utilizado era chamado de “septo de panacea”, no que consistia em sangria, purgativos, ventosas, vesicatórios, eméticos, sanguessugas e clisteres, pois acreditava-se que retirando o sangue dos pacientes infectados, a doença tendia a ser retirada junto, o que levava a cura, porém tomou outras proporções pois os pacientes tornaram-se anêmicos e com baixa imunidade, o que levava a uma morte muito mais rápida e certa. (ROSEMBERG, 1999; BERTOLLI FILHO, 2001; MASSABNI, BONINI, 2019).

Durante esta época, com o aumento dos casos, muitos médicos tentaram entender melhor a enfermidade, dentre eles destaca-se René Théophile Hyacinthe Laënnec que descreveu todos os sinais físicos da TB, empregou termos utilizados até os tempos atuais para caracterizá-la e unificou os conceitos de TB pulmonar e extrapulmonar (DANIEL, 2000; BONINI, 2019). Mais tarde Jean Antoine Villemin, um médico francês, realizou diversas experiências que conseguiram constatar a natureza infecciosa e inoculável da doença, que é causada por um agente específico e muito pequeno (BERTOLLI FILHO, 2001; BONINI, 2019).

Foi em março de 1882 que os conceitos sobre a doença evoluíram com um salto, quando Hermann Heinrich Robert Koch apresentou seu estudo sobre a TB à Sociedade Fisiológica de Berlim. Ele comprovou que era de natureza bacteriana do gênero *Mycobacterium* sendo bacilos disseminados por meio do espirro, saliva e/ou catarro dos infectados, podendo ser eles humanos ou animais. Graças a sua descoberta ficou conhecida como bacilos de Koch, rendendo-lhe o Prêmio Nobel de Medicina em 1905 (BONINI, 2019).



Até o século XX ainda não se tinha um tratamento específico que obtivesse um real sucesso na cura, recomendando apenas o cuidado com a higiene pessoal dos infectados realizando a desinfecção de objetos que possam ter sido contaminados e seu isolamento para evitar a disseminação. Neste meio tempo eram realizadas diversas cirurgias nos órgãos na tentativa de evitar a morte do paciente e eliminar a bactéria presente no organismo (BONINI, 2019).

Atualmente ainda são diagnosticados diversos casos ao redor do mundo, com a taxa de óbitos abaixo da média devido a existência de tratamentos eficazes que podem ser aplicados nos enfermos, que serão tratados à frente em um tópico específico, assim como a prevenção por meio de vacinas disponibilizadas para a sociedade e aplicadas de acordo com o calendário de vacinação anual.

4. MORFOLOGIA E MICROSCOPIA

Em 1882 Robert Koch realizou algumas experiências para conseguir visualizar a estrutura do agente infeccioso causador da TB, publicando todo seu trabalho em um artigo apresentado à Sociedade Fisiológica de Berlim e publicado na revista de doenças infecciosas no ano de 1882, sendo esta utilizada como referência até os dias atuais.

Segundo Koch (1882) inúmeros métodos já conhecidos na época foram testados para tentar observar a estrutura, todavia sem sucesso. Visto isso, o cientista modificou um destes até que pudesse alcançar seu objetivo, até finalmente obter sucesso ao fim do processo. O material colhido de um paciente infectado foi espalhado na lâmina de maneira habitual, seco e aquecido. Então, despejou-se 200 cc de água destilada e 1 cc do corante de azul de metileno, retirados e em seguida adicionado 0,2 cc de hidróxido de potássio a 10%, a lâmina deve permanecer nesta solução sendo aquecido a 40° C em banho maria de ½ a 1 hora, em seguida imersa em solução aquosa de vesuvina de 1 a 2 minutos e limpas com água destilada (KOCH, 1882).

A olho nu nota-se uma coloração castanho claro, mas sob a luz do microscópio podemos visualizar que as estruturas celulares apresentam uma coloração marrom enquanto as micobactérias da TB azuladas (KOCH, 1882). De acordo com Koch (1882, p. 1271):

“As bactérias visualizadas por essa técnica apresentam muitas características distintas. Elas são em forma de bastonetes [...]. Elas são muito finas e tem apenas 1 / 4 a metade do diâmetro de um glóbulo vermelho, mas ocasionalmente podem atingir um comprimento tão



longo quanto [...]. Possuem forma e tamanho surpreendentemente semelhantes aos bacilos de lepra [...]".

Atualmente sabe-se que a coloração especial se dá na parede celular dupla da bactéria que forma uma barreira que concede a característica de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ou seja, por ser hidrofóbica apresenta uma resistência maior a dessecação (CAMPOS, 2016). Devido aos avanços, a coloração utilizada amplamente nos laboratórios atuais é a desenvolvida por Ziehl-Neelsen, sendo mais prática e rápida do que a anterior desenvolvida por Koch.

A técnica consiste basicamente em fazer o esfregaço de rotina do material na lâmina, após isso aplicar a fucsina fenicada e esquentar a solução até que se forma uma espécie de neblina, com cuidado para não ferver a solução levando a perda do material, aguardar 08 minutos e lava-la com água corrente. Mergulhe a lâmina em solução de álcool ácido a 3% até que toda a fucsina fenicada seja retirada e em seguida cobri-la com o azul de metileno por 1 minuto, limpá-lo com água corrente, esperar secar naturalmente e levá-la ao microscópio.

Ao final, a olho nu observa-se a mancha azul devido ao último corante, porém no microscópio os bacilos são vistos com uma coloração avermelhada e com bastante contraste em relação às outras células.

5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da Tb é realizado em três etapas:

5.1. Baciloscopia direta

Descrito anteriormente, é a busca pelo BAAR realizada após colocação especial de Ziehl-Neelsen. A amostra utilizada pode ser escarro, de preferência, ou líquido cefalorraquidiano.

5.2. Teste rápido molecular

Tem por objetivo a busca pelo DNA da *mtb* e indicar cepas resistentes ao principal medicamento utilizado para o tratamento da doença: rifampicina. A sensibilidade do aparelho supera a baciloscopia direta, podendo chegar a 90% (BRASIL, 2019). As amostras podem ser escarro, escarro induzido, lavado broncoalveolar, lavado gástrico, líquido, gânglios linfáticos e outros tecidos (BRASIL, 2019).



5.3. Cultura de micobactérias

A cultura é realizada no meio Ogawa PNB, por ser o único que contém nutrientes o suficiente para o crescimento de micobactérias. Apesar de ser extremamente preciso, sua utilização restringe-se à triagem inicial de diagnóstico devido ao seu tempo de crescimento muito longo, alcançado o marco de 30 a 60 dias. Não há restrição de amostras utilizadas neste método, mas preferivelmente escolhe-se o escarro.

6. PATOGÊNESE

Quando se trata da infecção pelo Mtb, nem todos aqueles que estão com a micobactéria presentes no organismo necessariamente apresentam sintomas, neste sentido temos as seguintes caracterizações:

6.1. Mtb latente

Uma infecção para ser considerada latente o agente infeccioso deve estar presente no organismo sem desenvolver nenhum sintoma clínico. No caso da TB, o bacilo da micobactéria está no organismo, mas não se reproduz, não causa sintomas e não possui transmissão, o próprio corpo consegue combatê-lo de forma natural (ZUMLA et al, 2013; CDC, 2021; INOCÊNCIO, 2021). Sua identificação se dá por meio de exames específicos, neste caso a identificação é mais difícil.

6.2. TB ativa

A infecção é considerada ativa quando o agente infeccioso inicia o processo de reprodução, nestes casos os sintomas aparecem e os indivíduos têm a capacidade de transmitir a doença. Esse processo pode levar alguns dias, semanas ou até mesmo anos, dependendo exclusivamente do sistema imunitário do paciente, sendo que os portadores do vírus HIV são mais suscetíveis ao seu desenvolvimento (ZUMLA et al, 2013; CDC, 2021; INOCÊNCIO, 2021). Os principais sintomas são fraqueza, tosse continua, escarro podendo ter a presença de sangue, calafrios, febre, fraqueza, fadiga, perda excessiva de peso, dificuldade em se alimentar e dores no peito.

A TB ativa pode ser caracterizada de duas formas:



a) TB pulmonar

O bacilo da Mtb atinge e se aloja no pulmão do paciente, muitas vezes apresenta resistência aos fármacos utilizados no seu tratamento (CHIANG et al, 2010; INOCÊNCIO, 2021).

b) TB extrapulmonar

O bacilo da Mtb atinge os órgãos em geral, o indivíduo pode ou não ter a tb pulmonar juntamente com ela, tendo a possibilidade de ser evolução ou quadro clínico ou a infecção primária (CDC, 2021; INOCÊNCIA, 2021).

7. PREVENÇÃO

A principal forma de prevenção adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a vacinação, desta destaca-se a vacina BCG (bacilo de Calmette - Guérin) que tem como objetivo a imunização da TB nos primeiros anos de vida da criança. A BCG foi desenvolvida por Camille Guérin (1872-1961) e Albert Calmette (1863-1933) no Instituto Pasteur em Paris por meio do isolamento da *M. bovis* que causa a TB em bovinos (GRANGE et al, 1983; BARRETO et al, 2006).

Levaram cerca de 40 anos até sua versão final, durante este tempo foram feitas várias passagens sequenciais em meios de cultura, fora as oito mutações que ocorreram na bactéria até que em 1921 foi liberada a sua comercialização mundial (BEHR, 2001; BARRETO et al, 2006). Diante disto, em 1927 Arlindo de Assis trouxe ao Brasil uma estirpe-filha, sendo reproduzida e aplicada na população entre 0 meses e 4 anos de idade, sabe-se que, apesar das mutações sofridas ao longo dos anos, esta é a única que não perdeu seu poder de imunização total, sendo referência mundial dentre as 12 estirpes utilizadas em todo o mundo (LADEFOGED et al 1976; GRANGE et al, 1983; BREWER e COLDITZ, 1995; BARRETO et al, 2006; PEREIRA et al, 2007).

Atualmente há diversos estudos sobre a eficácia da primeira dose da vacina, em especial quando se trata da TB pulmonar, pois pode sofrer variações no seu grau de proteção indo de 0 a 80%, refletindo no controle da TB na comunidade mundial (COMSTOCK e EDWARDS, 1972; TEN DAM e PIO, 1982; SPRINGETT e SUTHERLAND, 1994; FINE et al, 1999; BARRETO et al, 2006). Mesmo com esses estudos a OMS não tornou obrigatório a



aplicação da segunda dose da vacina, todavia alguns países a adotarem pela busca de proteção extra às crianças visando reduzir a quantidade de infectados (BARRETO et al, 2006).

8. TRATAMENTO

No geral, os tratamentos vão de 06 a 09 meses sendo divididos em 02 fases: a primeira fase (intensiva) tem duração de 02 meses com a administração de doses mais elevadas, podendo causar no paciente efeitos colaterais mais graves, o alvo principal é eliminar os bacilos que possuem resistência natural aos medicamentos. Em seguida inicia-se a segunda fase (manutenção) que pode variar de 04 a 07 meses, tendo doses controladas e contínuas, impedindo o retorno do quadro clínico (ALLISON, 1923; BRASIL, 2019; CDC, 2021; INOCÊNCIO, 2021).

O regime seguido no Brasil é descrito no Manual de Recomendação para o Controle da Tuberculose no Brasil, publicado pelo Departamento da Vigilância das Doenças Transmissíveis do Ministério da Saúde no ano de 2019, ele disponibiliza 07 fármacos de primeira linha que podem ser usados: rifampicina, isoniazida, etambutol, estreptomicina, etionamida, pirazinamida e as fluoroquinolonas.

O esquema terapêutico deve ser seguido de acordo com o metabolismo e a localização da bactéria, seguindo três princípios básicos:

1. Atividade bactericida deve ser reduzida dentro da primeira fase, matando a maior parte da população de bacilos, melhorando sintomas clínicos, reduzindo a taxa de transmissão e o risco de óbito;
2. Combinação de medicamentos: desta forma o bacilo não torna-se resistente e aqueles que apresentam resistência a um medicamento em específico podem não ter a mesma resistência a outro, atingindo uma população maior;
3. Esterilização: capacidade de esterilizar todas as cavidades do corpo no qual apresentam-se os bacilos, além de reduzir o risco de retorno da doença.

Entretanto, há possibilidade do paciente possuir resistência ou intolerância aos fármacos de primeira linha, visto isso a equipe de saúde deve optar pelos de segunda linha o que leva ao esquema terapêutico mais prolongado, maior risco de efeitos colaterais e até mesmo toxicidade e erros de prognóstico (CAMINERO, 2016; WHO, 2016a, 2016b; BRASIL, 2019).

9. CONCLUSÕES



Apesar de pouco divulgado, a TB é uma doença presente no cotidiano das pessoas, tendo diagnósticos liberados todos os dias. Vemos que conforme os anos houve uma grande evolução na visão da população em relação a enfermidade, além de avanços na sua forma de diagnóstico clínico e laboratorial e, em especial, seu tratamento. Todavia, é muito comum na rotina laboratorial o alto índice de resistência aos medicamentos antituberculosos, ou seja, o desenvolvimento de estudos é imprescindível para que, futuramente, não venha a se tornar um problema maior para a população, dentro deste âmbito também é importante ressaltar o cuidado redobrado na automedicação, que pode levar aos agentes infecciosos adquirir resistências as substâncias utilizadas. A adesão ao tratamento e a prevenção também são tópicos que devem ser citados, pois observa-se que a vacinação, prescrita no calendário de vacinação infantil nacional, ajuda na imunização e evita que a bactéria se desenvolva no organismo daqueles que tiveram contato com pacientes infectados. Quando se observa a adesão ao tratamento, o principal obstáculo é a longa duração e a quantidade de efeitos colaterais causados no usuário, visto que é necessário a administração de 02 ou mais fármacos para que tenham maior eficiência e evite a resistência, podendo ser solucionada com o desenvolvimento de fármacos antituberculosos ou a busca por um novo regime terapêutico que possa contornar o problema.

10. REFERÊNCIAS

ALLISON, T. M. The Treatment Of Tuberculosis. **The British Medical Journal**, 1923, 2(3269), 342–343. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/20424445>

BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch 's bacillus, **J. Prev. Med. Hyg.**, v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28515626/>. Acesso em: 03 jan. 2023. PMID: 28515626.

BARRETO, M. L, PEREIRA, S. M, FERREIRA, A. A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. **J Pediatr** (Rio J). 2006;82(3 Suppl):S45-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000400006>. Acesso em: 05 jan. 2023

BEHR, M. A. Correlation between BCG genomics and protective efficacy. **Scand J Infect Dis**. 2001;33(4):249-52. Disponível em: doi: 10.1080/003655401300077180. PMID: 11345214. Acesso em 05 jan 2023.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950 [online]. Rio de Janeiro. Fiocruz, 2001. 248p. **Antropologia & Saúde collection**. ISBN 85-7541-006-7.



Disponível em <https://static.scielo.org/scielobooks/4/pdf/bertolli-8575410067.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BREWER, T. F, COLDITZ, G. A. Relationship between bacille Calmette-Guérin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. **Clin Infect Dis**. 1995 Jan;20(1):126-35. Disponível em: doi: 10.1093/clinids/20.1.126. PMID: 7727638. Acesso em 05 jan. 2023

CDC. Core Curriculum on Tuberculosis : What the Clinician Should Know. Centers Dis Control Prev Natl Cent HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, TB Prev Div Tuberc Elimin [Internet]. 2021;1–320. Available from: <http://www.cdc.gov/tb>.

CHIANG, C. Y, CENTIS, R, MIGLIORI, G. B. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. **Respirology**. 2010 Apr;15(3):413-32. Disponível em: doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01738.x. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20337989. Acesso em 06 jan 2023.

COMSTOCK, G. W, EDWARDS, P. Q. An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. **Scand J Respir Dis**. 1972;53(4):207-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4565596/>. PMID: 4565596. Acesso em: 02 jan 2023.

DANIEL, T. M. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?, **Int. J. Tuberc. Lung. Dis**, v. 4, n. 5, p. 395-400, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815731>. Acesso em: 04 jan 2023.

FINE, P. E. M, CARNEIRO, I. A. M, MILSTIEN, J. B, CLEMENTS, C. J. & World Health Organization. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document. **World Health Organization**, 1999, 45p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66120/WHO_V_B_99.23.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 02 jan 2023.

GRANGE, J. M, GIBSON, J, OSBORN, T. W, COLLINS, C. H, YATES, M. D. What is BCG? **Tubercle**. 1983 Jun;64(2):129-39. Disponível em: doi: 10.1016/0041-3879(83)90038-7. PMID: 6412409. Acesso em 05 jan. 2023

INOCÊNCIO, A. S. F, Evolução da resistência em tuberculose. **Universidade de Lisboa**, mestrado integrado em ciências farmacêuticas, 2021, Portugal. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/53096/1/MICF_Ariel_Inoc%c3%aancio.pdf. Acesso em 05 jan 2023.

KOCH, R. The Etiology of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1982, 4(6), 1270–1274. Disponível em: doi:10.1093/clinids/4.6.1270. Acesso em 05 jan 2023

LADEFOGED, A, BUNCH-CHRISTENSEN, K, GULD, J. Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains. **Bull World Health**



Organ. 1976;53(4):435-43. PMID: 1086736; PMCID: PMC2366516. Acesso em 05 jan. 2023

MASSABNI, A. C; BONINI, E. H; Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença, **Revista Brasileira Multidisciplinar**, vol. 22, n. 2, p. 6 - 34, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678>. Acesso em 03 Jan. 2023. ISSN: 1415-3580.

MENZIES, D; ADJOBIMEY, M; RUSLAMI, R; TRAJMAN, A; SOW, O; KIM, H; et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. **N Engl J Med.** 2018;379(5):440–53. Disponível em: DOI: 10.1056/NEJMoa1714283. Acesso em 06 jan 2023

NUERMBERGER, E, BISHAI, W. R, GROSSET, J. H. Latent tuberculosis infection. **Semin Respir Crit Care Med.** 2004 Jun;25(3):317-36. Disponível em: doi: 10.1055/s-2004-829504. PMID: 16088473. Acesso em 06 jan 2023.

PEREIRA, S. M, DANTAS, O. M. S, XIMENES, R, BARRETO, M. L. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação, **Rev Saúde Pública**, 2007; 41 (supl. 1): 59-66. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v41s1/6492.pdf. Acesso em 06 jan 2023.

ROSEMBERG, J., Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação, **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, 1999. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X1999000200002. Acesso em: 04 jan. 2023.

SANTOS, M. O; Micobactérias: identificação e perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos em amostras isoladas no laboratório central de saúde pública do estado do Piauí, Janeiro 2014 a março de 2015. **Instituto Oswaldo Cruz**, pós graduação em Medicina tropical, 2015, Teresina. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/14737/3/mariana_santos_ioc_mest_2015.pdf. Acesso em 03 de janeiro de 2023

SPRINGETT, V. H, SUTHERLAND, I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination against tuberculosis in clinical trials. **Tuber Lung Dis.** 1994 Jun;75(3):227-33. Disponível em: doi: 10.1016/0962-8479(94)90013-2. PMID: 7919317. Acesso em: 05 jan 2023

TEN DAM, H. G, PIO, A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. **Tubercle.** 1982 Sep;63(3):225-33. Disponível em: doi: 10.1016/s0041-3879(82)80036-6. PMID: 6758255. Acesso em: 02 jan 2023

Toma T. New guidelines for treatment of latent tuberculosis infection. Vol. 78, **Bulletin of the World Health Organization.** 2000.



TS'UN-YAN, L. The Taoists' Knowledge of Tuberculosis in the Twelfth Century. **T'oung Pao, Second Series**, v. 57, n. 5 p. 285-301, 1971. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/4527889>. Acesso em: 04 jan 2023.

TYAGI, A. K.; DHAR, N. Recent Advances in Tuberculosis Research in India. In: SCHEPER, T.; GHOSE, T. K.; GHOSH, P., (Orgs.). **Biotechnology in Índia I**. Advances in Biochemical Engineering/ Biotechnology. Berlin: Springer, 2003. p. 211-273. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/3-540-36488-9>. Acesso em: 04 jan 2023.

ZUMLA, A, RAVIGLIONE, M, HAFNER, R, VON REYN, C. F. Tuberculosis. **N Engl J Med**. 2013 Feb 21;368(8):745-55. Disponível em: doi: 10.1056/NEJMra1200894. PMID: 23425167. Acesso em 06 jan 2023.



CAPÍTULO 6

O ENSINO REMOTO EMERGENCIAL: FRAGILIDADES E POSSIBILIDADES DA FORMAÇÃO EM ENFERMAGEM NA PANDEMIA DO CORONAVÍRUS

EDUCACIÓN A DISTANCIA DE EMERGENCIA: DEBILIDADES Y POSIBILIDADES DE LA FORMACIÓN DE ENFERMERÍA DURANTE LA PANDEMIA DE CORONAVIRUS

EMERGENCY REMOTE EDUCATION: WEAKNESSES AND POSSIBILITIES OF NURSING TRAINING DURING THE CORONAVIRUS PANDEMIC

 [10.56161/sci.ed.20230304c6](https://doi.org/10.56161/sci.ed.20230304c6)

Francisco Antonio da Cruz dos Santos

Acadêmico de enfermagem, Centro Universitário Planalto do Distrito Federal, Piripiri, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-5695>

Cecília Sousa Costa

Acadêmica de enfermagem, Faculdade Estácio Teresina, Teresina, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-6794>

Cleudilane Pereira da Silva

Acadêmica de enfermagem, Centro Universitário Planalto do Distrito Federal, Piripiri, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-7729>

Francisca Fabiana Peres Aragão da Silva

Acadêmica de enfermagem, Faculdade Estácio Teresina, Teresina, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7433-7624>

Grazielle Dafine Fidalgo de Sousa

Acadêmica de enfermagem, Faculdade Estácio Teresina, Teresina, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7031-7837>

Larissa Macedo Silva

Acadêmica de enfermagem, Universidade Norte do Paraná, Piripiri, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-5184>

Maria da Conceição Rodrigues Mendes

Acadêmica de enfermagem, Universidade Norte do Paraná, Piripiri, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-7951>

Rafaela Barbosa Carvalho

Acadêmica de enfermagem, Faculdade Estácio Teresina, Teresina, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-5290>

Tiago José Santos Cardoso



Acadêmico de enfermagem, Universidade Norte do Paraná, Piripiri, Piauí.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-9703-7971>

Joanderson Nunes Cardoso

Docente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Ceará.
Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-0201>

RESUMO

O Ensino Remoto Emergencial (ERE) foi a alternativa encontrada pelas instituições de ensino para evitar a transmissão do coronavírus e gerou debates pelo uso de metodologias adaptadas da educação à distância na formação em enfermagem. **OBJETIVO:** descrever os desafios e potencialidades do ERE na graduação em enfermagem durante a pandemia. **MÉTODO:** Revisão integrativa da literatura, realizada nos meses de novembro a dezembro de 2022, através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), acessando as bases de dados indexadas MEDLINE, LILACS e BDENF. Utilizaram-se os Descritores em Ciência e Saúde (DeCS): Ensino Online, Enfermagem e Covid-19, agrupados por operadores booleanos AND. Os critérios inclusivos focaram-se: trabalhos originais, sem recorte temporal, sem restrição de idiomas; exclusivos: trabalhos que não se enquadram nos critérios de elegibilidade. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** evidenciou-se que o ERE potencializou o desenvolvimento da autonomia, estimulando a interação e troca de conhecimento por ser ambientes motivadores da aprendizagem. Contudo, evidenciaram desafios como acesso às informações, limitações de manuseio das plataformas, aquisição de recursos tecnológicos adequados e menor contato entre os alunos, implicando na fragilização do processo de ensino-aprendizagem. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** os mecanismos que integraram o ERE potencializaram a continuidade de processos formativos, autonomia e interação da formação de enfermeiros.

PALAVRAS-CHAVE: Ensino Online; Enfermagem; Covid-19.

ABSTRACT

Emergency Remote Teaching (ERE) was the alternative found by educational institutions to prevent the transmission of the coronavirus and generated debates for the use of methodologies adapted from distance education in nursing training. **OBJECTIVE:** to describe the challenges and potential of ERE in undergraduate nursing during the pandemic. **METHOD:** Integrative literature review, carried out from November to December 2022, through the Virtual Health Library (VHL), accessing the MEDLINE, LILACS and BDENF indexed databases. The Descriptors in Science and Health (DeCS) were used: Online Teaching, Nursing and Covid-19, grouped by Boolean AND operators. The inclusive criteria focused on: original works, with no time frame, no language restrictions; exclusive: works that did not fit the eligibility criteria. **RESULTS AND DISCUSSION:** It was evidenced that the ERE potentiated the development of autonomy, stimulate interaction and exchange of knowledge for being environments that motivate learning. However, they highlighted challenges such as access to information, limitations in handling the platforms, acquisition of adequate technological resources and less contact between students, which implies a weakening of the teaching-learning process. **FINAL CONSIDERATIONS:** the mechanisms that integrated the ERE potentiated the continuity of training processes, autonomy and interaction in the training of nurses.

KEYWORDS: Online Teaching; Nursing; Covid-19.

RESUMEN



La Enseñanza a Distancia de Emergencia (ERE) fue la alternativa que encontraron las instituciones educativas para prevenir la transmisión del coronavirus y generó debates por el uso de metodologías adaptadas de la educación a distancia en la formación de enfermería. **OBJETIVO:** describir los desafíos y potencialidades de la ERE en el pregrado de enfermería durante la pandemia. **MÉTODO:** Revisión integrativa de la literatura, realizada de noviembre a diciembre de 2022, a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), accediendo a las bases de datos indexadas MEDLINE, LILACS y BDENF. Se utilizaron los Descriptores en Ciencia y Salud (DeCS): Docencia en Línea, Enfermería y Covid-19, agrupados por operadores booleanos AND. Los criterios inclusivos se centraron en: obras originales, sin marco temporal, sin restricciones de idioma; exclusiva: obras que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** Se evidenció que la ERE potenció el desarrollo de la autonomía, estimuló la interacción y el intercambio de saberes por ser ambientes que motivan el aprendizaje. Sin embargo, destacaron desafíos como el acceso a la información, limitaciones en el manejo de las plataformas, adquisición de recursos tecnológicos adecuados y menor contacto entre estudiantes, lo que implica un debilitamiento del proceso de enseñanza-aprendizaje. **CONSIDERACIONES FINALES:** los mecanismos que integraron la ERE potenciaron la continuidad de los procesos de formación, autonomía e interacción en la formación de enfermeros.

PALABRAS CLAVE: Enseñanza en línea; Enfermería; COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

As Tecnologias Educacionais Digitais (TED) surgiram no Brasil em 1904, e definidas como uma modalidade de ensino à distância que facilita a autoaprendizagem por meio do uso de recursos tecnológicos. Assim, por meio de processos interativos de permanente comunicação, facilitados pelas tecnologias da informação e comunicação (TIC), proporcionou novos panoramas ao crescimento do ensino nos últimos anos (MARIN, 2017).

Um dos grandes debates na sociedade brasileira sobre a EaD é em relação ao ensino de enfermagem. Contudo, a Lei de Diretrizes e Bases da Educação (LDB), Lei Federal n. 9.394, de 20 de dezembro de 1996, estabelece as regras quanto a aplicação dessas novas tecnologias no ensino de enfermagem, onde tal regulamentação estabelece que ao profissional de enfermagem compete o domínio da comunicação e informação (BRASIL, 1996).

Essa modalidade de ensino tem sido bastante receptiva no campo da enfermagem, tanto nas graduações, como em especializações e capacitações; ocasionando significativos debates das mais diversas ordens, quanto a formação do profissional de enfermagem, demandando contato presencial e interação humana nos contextos de ensino e de formação em serviço (SCORSOLINI-COMIN, 2020).

O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN, 2021) tem adotado posicionamentos contrários à abertura de cursos de graduação em enfermagem exclusivamente na modalidade EaD, ressaltando que as práticas diárias em laboratório e a atuação nos diferentes de atenção



em saúde, são imprescindíveis para o aprendizado e para a boa formação do futuro profissional da saúde, permitindo lidar com pessoas e problemas reais. Contudo, destaca que a responsabilidade de aprovar ou proibir os cursos de EaD em Enfermagem (assim como de fiscalizar) é do MEC.

O ensino remoto emergencial adotado diante da pandemia da COVID-19, externou diversas fragilidades do acesso ao ensino superior, entre eles destacam-se: falta de tempo e concentração; situação financeira; não adaptação ao ambiente virtual do curso; não dedicação aos estudos; não recebimento de recursos necessários da instituição ao acesso às plataformas de ensino; dificuldades das instituições adotarem mecanismos que minimizem os problemas estruturais e organizacionais; ausência de interação com outros estudantes, entre outros (SCORSOLINI-COMIN, 2020).

A pandemia do novo coronavírus levou a sociedade a adotar alternativas para novas formas de viver e a superação da crise sanitária de tempo indeterminado que trouxe impactos mundiais, tanto para a economia, serviços de saúde, assim como para os demais segmentos sociais, inclusive a educação (SANTOS, 2020).

Pode-se afirmar que as consequências a curto prazo foram devastadoras, porém ainda é incerto estipular quais serão os reflexos em longos prazos para determinados segmentos sociais, visto que essa situação levou ao fechamento de instituições para evitar o contágio do vírus (VILLAS BÔAS; UNBEHAUM, 2020).

Em 2020 o cenário educacional teve que se adaptar às novas demandas provocadas pela pandemia de Covid-19, fato que exigiu tomadas de decisões a partir de reflexões da comunidade acadêmica e toda a sociedade no repensar de práticas voltadas ao novo cenário na adoção da modalidade de Ensino Remoto Emergencial (ERE) (WILLIAMSON; EYNON; POTTER, 2020)

Assim, diante do novo cenário provocado pelo período pandêmico, as discussões quanto ao ensino à distância na enfermagem atrelado ao ensino remoto emergencial provocado pela pandemia Covid-19, levantou-se a seguinte problemática: quais são os desafios e potencialidades das metodologias de ensino em enfermagem adotadas no ensino remoto emergencial no período da pandemia da Covid-19?

Com isso, a pesquisa tem o objetivo de descrever as principais evidências científicas acerca dos desafios e as potencialidades dos métodos remotos de aprendizagem utilizados no ensino em enfermagem no Brasil.

Portanto, o estudo em questão, contribuirá para aperfeiçoamento nas ações e metodologias de ensino, voltadas para o enfrentamento de dificuldades atreladas ao objeto de



estudo. Por fim, é de grande relevância para gestores, profissionais e acadêmicos de enfermagem, podendo assim, contribuir para a melhoria do ensino em Enfermagem, uma vez que conhecendo os benefícios e fragilidades desse método de ensino, poder-se-á traçar estratégias para enfrentá-los.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que por ser um método mais amplo de evidências da literatura, permite incluir literatura teórica e empírica, bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas, tanto quantitativa, quanto a qualitativa. Dessa forma, esse tipo de estudo visa eleger materiais dentro das bases de dados confiáveis para realizar uma seleção dos trabalhos que contemplassem a temática estudada de forma criteriosa (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

Assim, a pesquisa percorre as seguintes etapas: definição da questão e objetivos da revisão; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, leitura dos títulos; leitura dos resumos, seleção das informações; análise dos resultados; interpretação e discussão dos resultados, respeitando e referenciando os autores citados no estudo, conforme normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

A pesquisa ocorreu entre os meses de setembro e dezembro de 2022 por dois colaboradores independentes, acessando as bases de dados indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE®), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados em Enfermagem (BDENF).

A questão norteadora foi formulada a partir da estratégia PICO, considerando, acadêmicos de enfermagem como população em estudo; desafios e potencialidade do ensino remoto como fenômeno de interesse; e pandemia da covid-19 como contexto, resultando na questão de pesquisa: quais são os desafios e potencialidades das metodologias de ensino em enfermagem adotadas no ensino remoto emergencial no período da pandemia da Covid-19?

Para a busca foram utilizados Descritores em Ciência em Saúde (DeCS), sendo estes: Ensino Online, Enfermagem e Covid-19, agrupados pelo operador *booleano* AND. Inicialmente foram rastreados 221 documentos: MEDLINE (182), LILACS (31) e BDENF (28), sendo que estes podiam estar disponíveis em mais de uma das bases de dados simultaneamente.



Para seleção dos estudos a serem analisados foram adotados alguns critérios de inclusão e exclusão. Incluíram-se os artigos científicos, dissertação de mestrado e teses de doutorado, sem recorte temporal, sem restrição de idiomas, texto completo disponível eletronicamente, ser estudo do tipo original, de revisão bibliográfica, estudo de caso, relato de experiência, descritivo observacional e randomizado, estudos que abordavam a temática proposta. Foram excluídos os trabalhos que não atendiam à questão norteadora de pesquisa, estudo em duplicatas em mais de uma base de dados, pesquisas em animais e estudos in vitro.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade e análise crítica dos textos, o quantitativo final foi de 14 artigos para a análise crítica, realizada por cinco pesquisadores de forma independente, os trabalhos foram classificados por autor, ano da publicação, local da publicação, objetivos e principais evidências quanto ao tema proposto.

3. RESULTADOS

Os 14 artigos da amostra abordam as evidências acerca do ERE em relação às dificuldades e potencialidades do ensino em enfermagem durante a pandemia da Covid-19. No Quadro 1 buscou-se organizar os estudos por nomes dos autores, ano da publicação do estudo, título do trabalho, tipo de estudo e local de publicação.

Quadro 1- Distribuição da amostra conforme autor/ano, título, desenho de estudo e periódico.			
Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Revista
01 – LIMA, A. N. B. et al., 2022	Ensino híbrido na formação em saúde: uma revisão sistemática	Revisão sistemática	Revista Cuidarte
03 – PIMENTEL, C. F; SANTOS A. K. F, 2022.	O ensino de enfermagem durante a pandemia de Covid-19	Estudo quantitativo	Arq. ciências saúde UNIPAR
05 – BEJSTER, M. et al., 2022.	Effects of the COVID-19 Pandemic on Academic-Practice Partnerships: Implications for Nursing Education.	Estudo quantitativo	J Nurs Educ
07 - CLARKE N. N; SOCKOL L. E, 2022.	An Exploration of Resiliency Among Nurse Educators During the COVID-19 Pandemic.	Estudo correlacional	Nurs Educ Perspect
08 – MAGDALINOU,	The Transition to Distance Learning in the Era of Covid-19 Pandemic: The Perceptions	Pesquisa qualitativa	Stud Health Technol Inform



A. et al., 2022.	and Experiences of Nursing Students.		
09 – KANTORSKI, L. P. et al., 2022.	Potencialidades e limites do ensino remoto emergencial de saúde mental no contexto da COVID-19	Pesquisa qualitativa	Rev. enferm. UFSM
10 - CAPELLARI, C. et al., 2022.	Formação de enfermeiros durante a pandemia de COVID-19 no extremo sul do Brasil: estudo transversal	Estudo transversal	Esc. Anna Nery Rev. Enferm
11 - FERNANDES, S. F. et al., 2021.	O Uso do Ensino Remoto Emergencial Durante a Pandemia da Covid19: Experiência de Docentes na Educação Superior em Enfermagem	Estudo descritivo	Saúde Redes
12 – RODRIGUES, P. S, 2021.	Aprendizagem baseada em problemas no ensino remoto: vivências de estudantes de enfermagem na pandemia covid-19	Pesquisa qualitativa	REME rev. min. enferm
13 - CAMACHO, A. C. L. F, 2020.	Ensino remoto em tempos de pandemia da covid-19: novas experiências e desafios	Análise reflexiva	Online braz. j. nurs. (Online)
14 - COMIN, F. S. et al., 2020.	Educação a distância na formação em enfermagem: reflexões sobre a pandemia da covid-19	Ensaio crítico	Rev. baiana enferm

Fonte: autores 2022.

Pode-se observar pelos dados do Quadro 1, que os estudos do tema proposto são recentes, principalmente na literatura inglesa e portuguesa. Todos os artigos encontrados estão representados no quadro acima com predomínio da língua portuguesa (8), sendo apenas 3 artigos na língua inglesa e nenhum nas demais línguas. Observou-se também, que 7 dos artigos foram publicados no ano de 2022, de 2 artigos datados em 2020 e 2 em 2021.

Com os dados obtidos através da análise dos artigos, observou-se que o de 2021 teve o menor número de publicações, e a maioria concentrou-se no ano de 2022. Em relação à natureza dos artigos, 3 eram estudos qualitativos, 2 eram estudos quantitativos, 1 estudo descritivo, 1 revisão sistemática, 1 estudo correlacional, 1 estudo transversal, 1 análise reflexiva e 1 ensaio crítico.

No Quadro 2, observa-se os trabalhos incluídos e suas evidências em relação às fragilidades ou potencialidades no ensino em enfermagem pelo modelo no ambiente virtual em decorrência da pandemia.

Quadro 2 – Distribuição dos estudos conforme as evidências relacionadas aos desafios e potencialidades do ERE em enfermagem durante a pandemia.	
Estudo	Principais achados
01	O destaque do ensino híbrido nas graduações em saúde;



	Autonomia do aluno em seu ensino-aprendizagem pelos instrumentos educativos propostos; Êxito do processo de aprendizagem através do ensino remoto relacionado ao seu caráter inovador, flexível, relação custo-benefício.
03	Possibilidade de continuação das atividades formativas pela utilização de ferramentas da tecnologia da informação e comunicação, pela condição de afastamento social imposta pela pandemia; Elaboração de metodologias que atendam aos requisitos de garantia da qualidade na formação em enfermagem; Por ser um tema emergente, percebe-se que há um grande campo de estudo para o desenvolvimento de pesquisas que evidenciem a importância do ensino remoto para a graduação em enfermagem no contexto da pandemia da COVID-19.
05	A COVID-19 criou desafios para parcerias acadêmicas e práticas, mas também gerou oportunidades para a educação em enfermagem contribuir para a resposta à pandemia e atender às crescentes necessidades organizacionais e populacionais.
07	A possibilidade de praticar a resiliência tiveram o potencial de ajudar os educadores de enfermagem a se adaptarem com sucesso a circunstâncias estressantes; Necessidade das instituições de ensino em enfermagem no desenvolvimento de programas para aumentar ou desenvolver a resiliência entre a comunidade discente e acadêmica; Enfatizam que o apoio e treinamento na área de educação online também são de suma importância.
08	A dificuldade em assimilar quais as maiores dificuldades no ensino sejam remotas ou as presenciais; Os estudantes de enfermagem preferem o aprendizado tradicional, pois afirmaram que aprendem mais e se sentem mais à vontade para participar de discussões pessoais; O ensino a distância pode ser melhorado por um projeto cuidadoso, mais iniciativas de interação, métodos criativos para aprimorar o aprendizado e disponibilidade de suporte técnico oportuno.
09	A colaboração do ERE de disciplinas para o enfrentamento pessoal da pandemia; Dificuldades dos alunos com o acesso à internet; A necessidade de reflexões acerca do futuro da formação em saúde, em relação aos processos pedagógicos e de trabalho, além da infraestrutura das instituições.
10	Adoção de estratégias para a continuidade do ensino em saúde; A aplicação de estratégia on-line, a retomada de estágios curriculares, a redução do número de alunos por grupo nas aulas práticas e a disponibilização de auxílio aos estudantes; Desenvolvimento de iniciativas que garantiram o ensino de Enfermagem no contexto pandêmico.
11	Uma gama de recursos diversos disponibilizados pelas plataformas; Organização de espaços onde é possível disponibilizar as vídeoaulas, materiais didáticos, atividades extras, fóruns de dúvidas, avisos, cronogramas e notas de acompanhamento, além de que já é ofertado alguns referenciais de estudo, atividades e desafios práticos aos discentes, sendo um material de alta qualidade; Enfatiza as disparidades no acesso aos recursos didáticos, seja pelos dispositivos eletrônicos não adequados aos programas, ou até mesmo internet de qualidade para processá-los, evidenciando dificuldades e fortalecendo as desigualdades sociais; O ERE foi uma estratégia de redução de danos causados pela pandemia, e possibilitou a vigência do calendário acadêmico com as atividades que são possíveis.
12	Identificaram-se que o processo tutorial remoto se configura como essencial para a continuidade da aprendizagem dos estudantes de Enfermagem; Enfatiza-se a falta de efetiva integração com a prática profissional e entre os integrantes do processo e a inadequação dos recursos do domicílio; Depreende-se que a repentina alteração da ordem estabelecida levou ao enfrentamento dos desafios e contribuiu para novas aprendizagens.
13	O ensino remoto traz a oportunidade de integrar aulas interativas em tempo real ou até mesmo possibilitam o uso de ferramentas interativas de aprendizagem estimuladas pelo professor; Promoção da interatividade para o aluno usufruir dos recursos disponíveis no ambiente virtual de aprendizagem;



	Possibilidade de elementos dos conteúdos discutidos com experiências positivas de aprendizagem.
14	As discussões sobre o emprego ERE na formação em enfermagem liga-se a interesses educacionais, profissionais, políticos e econômicos; No contexto da pandemia o ERE em função do emprego de metodologias da educação a distância proporcionou a continuidade de muitos cursos de formação, outrora exclusivamente presenciais; O ERE através das metodologias próprias da educação a distância permitiu a continuidade dos processos formativos em enfermagem, e a reflexão para o cuidado em saúde através de proximidade e contato.

Fonte: autores, 2022.

4. DISCUSSÃO

Através da análise criteriosa dos artigos selecionados observa-se que o período pandêmico trouxe novas perspectivas e desafios para o mundo. Entender esse contexto como um fenômeno que mostrou diversas vulnerabilidades no meio social é uma tarefa essencial para extrair pontos positivos, e trabalhar para melhoria de fragilidades existentes nas graduações em enfermagem antes mesmo da pandemia.

No estudo 1, buscou-se discutir sobre os aspectos dos desafios relacionados à formação em saúde no período pandêmico com foco em descrever as possibilidades positivas do ERE com base em seus métodos. A partir das experiências abordadas foi possível observar o destaque do ensino híbrido na pandemia nas graduações em saúde no gerenciamento do ensino-aprendizagem (LIMA et al., 2022).

No estudo 6, foram analisadas as potencialidades do ERE em enfermagem durante a pandemia da covid-19 por percepções dos estudantes, bem como a inter-relação com suas informações sociodemográficas para analisar as possibilidades e limitações pela promoção de reflexões entre os estudantes de enfermagem (KANTORSKI et al., 2022).

No estudo 8, foi relatado a experiência da comunidade docente no ensino de enfermagem diante da pandemia da covid-19, e enfatiza a variedade de recursos disponibilizados nas plataformas digitais para a efetivação de um ensino de qualidade. Contudo, destaca desafios encontrados na preparação de docentes, bem como nas vulnerabilidades sociais existentes que repercutem diretamente no acesso aos mecanismos necessários aos recursos tecnológicos apropriados (FERNANDES et al., 2021).

No estudo 2, são descritos os principais preocupações e desafios sobre o ERE pelo mecanismo virtual de ensino nas graduações de enfermagem no contexto do isolamento social vivenciados no período pandêmico, bem como a discussão sobre as ferramentas tecnológicas



de informação e comunicação próprias dos modelos de ensino à distância (PIMENTEL; SANTOS, 2022).

No estudo 3, foi examinada a maneira pela qual a pandemia da covid-19 afetou as práticas acadêmicas em enfermagem através dos efeitos impostos pelo contexto pandêmico. Assim, o estudo evidencia as mudanças ocorridas nas práticas clínicas, bem como traz reflexões acerca da transição para telessaúde e serviços de saúde *onlines* implementados durante a pandemia (BEJSTER et al., 2022).

Dessa forma, percebe-se que apesar dos desafios, o ensino à distância quando encarado com responsabilidade e habilidades práticas e metodológicas possibilita uma formação eficaz. Assim, entender que o ERE surgiu de uma situação inesperada, trouxe diversas situações negativas em relação ao ensino-aprendizagem nas formações em saúde.

No estudo 4, buscou-se explorar a resiliência praticada no ensino em enfermagem durante o ERE, bem como discutir as relações vivenciadas dentro desse contexto. Dessa forma, percebe-se que a prática da resiliência foi um fator essencial para a superação dos desafios encontrados nos processos educacionais formativos de enfermeiros, mostrando a importância de uma formação de docentes preparados para o manuseio de ferramentas metodológicas virtuais de ensino (CLARKE; SOCKOL, 2022).

No estudo 7, foram identificadas estratégias positivas usadas pelo ERE para continuidade das atividades formativas nas instituições de enfermagem durante o período pandêmico, mostrando as principais iniciativas adotadas para garantir a qualidade de ensino. Assim, o artigo destaca a inclusão de estratégias utilizadas nos meios virtuais voltadas para a garantia do ensino, adaptação das metodologias para volta dos estágios pela organização dos números de alunos, além de auxílios de mecanismos para preparação de desafios impostos nesse contexto (CAPELARI et al, 2022).

Entender e adotar práticas para esperançar diante de todos os desafios impostos pela pandemia, sem dúvidas, foram exercícios necessários para manter a positividade e encarar todas as adversidades psicossociais atreladas às sensações negativas inerentes ao caos que a covid-19 trouxe para o sistema educacional, como também para a política, economia, saúde, entre outros setores.

No estudo 5, investigam-se as percepções e experiências dos acadêmicos de enfermagem diante das modalidades síncronas de ensino. Evidencia-se a positividade na visão dos estudantes em relação aos materiais e métodos, contudo mostrou insatisfações relacionadas às dificuldades de suporte técnico adequado, fato esse que levou a sensação de que o ensino



tradicional é mais eficaz para o processo de ensino-aprendizagem (MAGDALINOU et al., 2022).

No estudo 9, enfatiza a compreensão dos acadêmicos de enfermagem frente ao ERE, com o uso de recursos adaptados do ensino à distância, proposto em decorrência do isolamento social. Buscou-se construir uma análise através da dinâmica, limitações impostas pelas atividades remotas, dificuldades pessoais atreladas a pandemia, bem como a falta de recursos necessários e tempo para dedicação aos conteúdos (RODRIGUES et al., 2021).

No estudo 10, construíram-se reflexões sobre as novas experiências e desafios vivenciados pelos acadêmicos de enfermagem no contexto do ERE durante a covid-19, mostrando a importância da promoção da interatividade atreladas às atividades educativas para que o estudante pudesse vivenciar situações positivas e enriquecedoras em atividades realizadas nos ambientes virtuais (CAMACHO, 2020).

No estudo 11, foram construídas reflexões acerca do uso de metodologias do ensino à distância na formação de enfermeiros pela compreensão de interesses políticos, econômicos, estruturais, entre outros, para além dos educacionais. Assim, mostra a importância que teve o ERE para a continuidade dos processos formativos em saúde, que antes eram exclusivamente presenciais. Contudo, o estudo alerta para a necessidade de metodologias que garantam processos de aprendizagem em saúde pela proximidade e contato (COMIN et al., 2020).

Com isso, o ERE provocou sensações exitosas e desafiadoras para toda a comunidade acadêmica dos cursos de formação superior em saúde e enfermagem, pois foi uma via de mão dupla que proporcionou experiências e aprendizados que certamente servirão de subsídios para futura atuação desses profissionais, e serviu para que as instituições repensem e adotem mecanismos para enriquecer suas metodologias das grades curriculares para que docentes e discentes compreendam a importância de ferramentas tecnológicas para facilitação e acessibilidade do ensinar-aprender.

5. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que os estudos elucidaram que o ERE foi de suma importância para a continuação da formação em enfermagem, e possibilitou diversas possibilidades de enriquecimento nos processos formativos em saúde diante da crise sanitária provocada pelo coronavírus. Os autores revelam também que essa metodologia externou fragilidades estruturais e organizacionais de diversas sociedades por causas multifatoriais para além do acesso aos recursos tecnológicos.



Aponta-se que a falta de preparo das IES sobre metodologias de ensino em períodos emergenciais evidenciou-se a necessidade de preparo do corpo discente para essas situações. Destaca-se a importância de inserir novas metodologias que preparem profissionais para situações distintas no campo de trabalho.

Por outro lado, tem os fatores estruturais, que requerem mais atenção por parte dos gestores que atuam nos processos formativos em saúde, pois o estudo evidenciou o despreparo do corpo docente para uso de ferramentas digitais. Salienta-se a necessidade de proporcionar uma formação acadêmica incentivando ao uso de metodologias interativas digitais, como forma de preparar professores capazes de dominar um bom uso desses recursos em suas atividades formativas.

Compreende-se que, apesar dos importantes achados desse estudo que subsidiarão reflexões acerca dos desafios e possibilidades pelas ferramentas remotas de ensino, ainda existem algumas limitações, que não viabilizam o estudo. Uma limitação é a escassez de estudos realizados para avaliar os impactos do ensino remoto nas experiências de formação em saúde, fato esse que poderia apresentar mudanças significativas no contexto atual dos profissionais formados durante o período pandêmico.

Diante do exposto, evidenciando a relevância e o impacto que o ERE em enfermagem exerce sobre os processos formativos em saúde, é indispensável que informações concisas e atuais sobre as fragilidades e possibilidades sejam compartilhadas, assim como o desenvolvimento de estudos que possam colaborar com melhorias e a elucidação de outros desafios relacionados aos processos formativos durante a pandemia da covid-19.

REFERÊNCIAS

BEJSTER, M. et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Academic-Practice Partnerships: Implications for Nursing Education. **J Nurs Educ**; v. 61, n. 9, p. 533-536. 2022.

BRASIL. **Lei n. 9.394**, de 20 de dezembro de 1996. Estabelece Diretrizes e Bases da Educação Nacional. Diário Oficial da União. Brasília, 1996.

CAMACHO, A. C. L. F. Ensino remoto em tempos de pandemia da covid-19: novas experiências e desafios. **Online braz. j. nurs. (Online)**; v. 19, n. 4, p.1-4. 2020.

CAPELLARI, C. et al. Formação de enfermeiros durante a pandemia de COVID-19 no extremo sul do Brasil: estudo transversal. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**; v. 26, e20210447. 2022.

CLARKE, N. N; SOCKOL, L. E. An Exploration of Resiliency Among Nurse Educators During the COVID-19 Pandemic. **Nurs Educ Perspect**; v. 43, n. 5, p. 283-286. 2022.



COFEN. **Nota dos conselhos de enfermagem contra o EAD na enfermagem.** 2021. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/conselhos-de-enfermagem-emitem-nota-sobre-o-ead_90033.html. Acesso em: 10 nov. 2022.

COMIN, F. S. et al. Educação a distância na formação em enfermagem: reflexões sobre a pandemia da covid-19. **Revista Baiana de Enfermagem**; v.34, e36929, 2020.

FERNANDES, S. F. et al. O Uso do Ensino Remoto Emergencial Durante a Pandemia da Covid19: Experiência de Docentes na Educação Superior em Enfermagem. **Saúde Redes**; v. 7(Supl. 1). 2021.

KANTORSKI, L. P. et al. Potencialidades e limites do ensino remoto emergencial de saúde mental no contexto da COVID-19. **Revista de enfermagem UFSM**; v.12, e25. 2022.

LIMA, A. C. B. et al. Ensino híbrido na formação em saúde: uma revisão sistemática. **Rev.cuid. (Bucaramanga.2010)**; v. 13, n. 1, p. 1-17. 2022.

MAGDALINOU, A. et al. The Transition to Distance Learning in the Era of Covid-19 Pandemic: The Perceptions and Experiences of Nursing Students. **Stud Health Technol Inform**; v. 295, p. 495-498. 2022.

MARIN, M. J. S. et al. Formação na modalidade a distância pela Universidade Aberta do SUS: Estudo qualitativo sobre o impacto do curso na prática profissional. **Rev bras educ méd.** v. 41, n. 2, p.201-9.2017.

PIMENTEL, C. F; SANTOS, A. K. F. O ensino de enfermagem durante a pandemia de Covid-19. **Arq. ciências saúde UNIPAR**; v. 26, n. 3, p. 617-630. 2022.

POMPEO, D. A; ROSSI, L. A; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paul. Enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 4, 2009.

RODRIGUES, P. S. et al. Aprendizagem baseada em problemas no ensino remoto: vivências de estudantes de enfermagem na pandemia covid-19. **REME Revista Mineira de Enfermagem**; v. 25, e1407, 2021.

SANTOS, B. S. **A Cruel Pedagogia do Vírus.** Coimbra: Almedina, 2020.

VILLAS BÔAS, L; UNBEHAUM, S. **Educação escolar em tempos de pandemia.** Informe 1. Fundação Carlos Chagas. 2020.

WILLIAMSON, B.; EYNON, R.; POTTER, J. Pandemic politics, pedagogies and practices: digital technologies and distance education during the coronavirus emergency. **Learning, Media and Technology.** v. 45, n. 2, p. 107–114, 2020.



CAPÍTULO 7

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ASSOCIADA AO USO DE FLUOROQUINOLONAS NO TRATAMENTO DE CISTITE NÃO COMPLICADA.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE ASSOCIATED WITH THE USE OF
FLUOROQUINOLONES IN THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED CYSTITIS.

 [10.56161/sci.ed.20230304c7](https://doi.org/10.56161/sci.ed.20230304c7)

Sarah Santana Gaspar Lima

Universidade Ceuma

<http://lattes.cnpq.br/0236342901531478>

Débora de Santana Pio Wanderley

Universidade Ceuma

<http://lattes.cnpq.br/7344698053873049>

James de Araújo Silva

Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/4033252672992022>

João Victor de Araújo Silva

Universidade Ceuma

<https://lattes.cnpq.br/0747639267274523>

Lucas Artur Carvalho Ribeiro

Universidade Ceuma

<http://lattes.cnpq.br/6997825142219580>

Vera Rana Lima Miranda

Universidade do Rio Verde

<http://lattes.cnpq.br/3172634005374513>

Victória Caroline Alves Ferreira

Universidade Ceuma

<http://lattes.cnpq.br/7745021589786272>

Alice Marques Moreira Lima

Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/2383903859320104>

RESUMO

Introdução: A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção bacteriana mais comum entre humanos, sobretudo em crianças de até seis anos, idosos e mulheres. O tratamento para essa doença pode ser realizado através do uso de vários antibióticos, no entanto, observou-se o



crescimento de uropatógenos resistentes às fluoroquinolonas, uma classe de antimicrobianos amplamente utilizados como primeira opção terapêutica no tratamento de ITU. **Objetivo:** Investigar o aumento da resistência bacteriana às fluoroquinolonas quando usadas como primeira escolha no tratamento de cistite não complicada. **Metodologia:** Revisão Integrativa, norteadas pela pergunta: “O uso de fluoroquinolonas como tratamento de primeira escolha para cistite não complicada eleva a resistência bacteriana a essa classe de antibióticos?”. O rastreamento dos estudos científicos foi realizado através das bases de dados MEDLINE, Portal CAPES e pela ferramenta de busca Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2017 e 2022, em consonância com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram recuperados 39 artigos, dos quais oito corresponderam ao objetivo. **Resultados e discussão:** A análise das uroculturas, majoritariamente contaminadas pela *E. coli*, e não raro associada a um tratamento inadequado, demonstrou a resistência às fluoroquinolonas constantemente próxima ou superior a 20%. O ciprofloxacino foi relatado com maior resistência em pacientes com idade avançada. A nitrofurantoína constantemente manifesta uma alta sensibilidade contra *E. coli* em casos não complicados de cistite aguda. As bactérias como *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* e *Enterobacter sp.*, embora menos prevalentes, necessitam de igual cautela na escolha da antibioticoterapia. **Conclusão:** O uso das fluoroquinolonas para o tratamento de cistite não complicada gerou alta resistência bacteriana à medicação. É necessário que as prescrições futuras adotadas tenham isto em consideração, preconizando-se o uso racional dos antimicrobianos, para o efetivo tratamento das ITUs. **Palavras chave:** Resistência; Fluoroquinolonas; Cistite; Infecção Urinária.

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection among humans, especially in children up to six years old, the elderly and women. The treatment for this disease can be carried out through the use of several antibiotics, however, the growth of uropathogens resistant to fluoroquinolones, a class of antimicrobials widely used as the first therapeutic option in the treatment of UTI, has been observed. **Objective:** To investigate the increase in bacterial resistance to fluoroquinolones when used as first choice in the treatment of uncomplicated cystitis. **Methodology:** Integrative review, guided by the question: “Does the use of fluoroquinolones as a first-line treatment for uncomplicated cystitis increase bacterial resistance to this class of antibiotics?”. The screening of scientific studies was carried out using the MEDLINE databases, CAPES Portal and the Google Scholar search tool. Inclusion criteria were articles in Portuguese, English and Spanish, published between 2017 and 2022, in line with the Health Sciences Descriptors (DeCS). 39 articles were retrieved, of which eight corresponded to the objective. **Results and discussion:** The analysis of urine cultures, mostly contaminated by *E. coli*, and often associated with inappropriate treatment, showed resistance to fluoroquinolones constantly close to or greater than 20%. Ciprofloxacin has been reported to have greater resistance in older patients. Nitrofurantoin consistently exhibits a high sensitivity against *E. coli* in uncomplicated cases of acute cystitis. Bacteria such as *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* and *Enterobacter sp.*, although less prevalent, require equal caution in the choice of antibiotic therapy. **Conclusion:** The use of fluoroquinolones for the treatment of uncomplicated cystitis generated high bacterial resistance to the medication. It is necessary that future prescriptions adopted take this into account, recommending the rational use of antimicrobials for the effective treatment of UTIs.

Keywords: Resistance; Fluoroquinolones; Cystitis; Urinary infection.

1. INTRODUÇÃO



A infecção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela presença de um microrganismo patogênico em algum segmento desde a uretra até os rins, podendo ser classificado em ITU baixa (cistite) e alta (pielonefrite). É a infecção bacteriana mais comum entre os humanos, correspondendo a aproximadamente 5% das consultas ambulatoriais em hospitais, o que resulta numa expressiva quantidade de antibiótico prescrita para tratar essa doença (MARTINS *et al.*, 2016).

As ITU's ocorrem mais frequentemente em crianças de até seis anos, idosos e mulheres, sendo que cerca de 50% delas terão pelo menos um episódio de ITU na vida. Isso se deve ao fato de que além da uretra feminina ser mais curta, ela também está localizada mais próxima da vagina e ânus. Já na fase senil, a presença de doença prostática torna os homens mais suscetíveis a ITU. Dentre os principais sintomas estão a disúria, urina com odor e coloração mais fortes, febre, urgência miccional, e dor lombar e/ou suprapúbica (RODRIGUES, 2020).

Os agentes etiológicos mais comuns são as bactérias gram-negativas entéricas, principalmente a *Escherichia coli*, que representa 75 a 90% dos microrganismos isolados, seguida pela *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* e *Enterobacter sp.* O diagnóstico é essencialmente clínico, porém alguns exames podem ser utilizados, como o EAS/exame de urina tipo 1 e a urocultura (BRAUNWALD *et al.*, 2017).

O tratamento varia conforme o local da infecção no trato urinário e se há alguma complicação associada. No caso da cistite não complicada, recomenda-se que seja realizado tratamento empírico com cobertura para os principais patógenos, podendo-se utilizar sulfonamidas, fosfomicina, beta-lactâmicos, nitrofurantoína e fluoroquinolonas. No entanto, de acordo com a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), as quinolonas passaram a ser indicadas apenas em casos de infecção complicada, devido a um crescimento de uropatógenos resistentes a esse antimicrobiano, além de serem mais associadas a efeitos colaterais (GUPTA *et al.*, 2011).

O objetivo do presente estudo foi investigar o aumento da resistência bacteriana às fluoroquinolonas quando usadas como primeira escolha no tratamento de cistite não complicada. Nesse âmbito, seria possível ponderar sobre os riscos e benefícios de tal classe de antibióticos como método inicial de tratamento, a fim de guiar a uma terapia medicamentosa mais adequada.



2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na busca de evidências científicas que respondessem à pergunta norteadora: “O uso de fluoroquinolonas como tratamento de primeira escolha para cistite não complicada, eleva a resistência bacteriana a essa classe de antibióticos?”.

Visto isso, durante o mês de novembro de 2022 foi realizado um levantamento bibliográfico para a seleção de artigos científicos disponíveis nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Portal CAPES e Google Acadêmico. Foram utilizados durante a busca os seguintes descritores determinados com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “resistência”, “fluoroquinolonas”, “cistite” e “infecção urinária”.

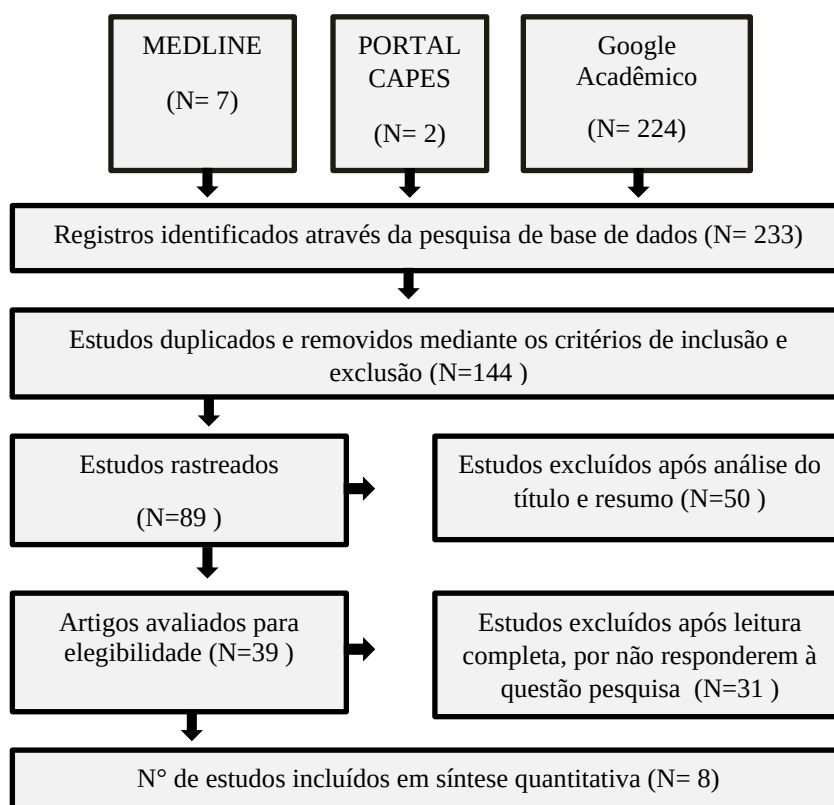
Durante a pesquisa, os critérios de inclusão consistiram em artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos seis anos e que apresentavam título e resumo em acordo com o tema analisado. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos em outros idiomas, publicados antes do ano selecionado, que não abordavam o tema proposto, não disponíveis na íntegra e artigos duplicados.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir disso, e aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, obteve-se 89 artigos, dos quais 39 foram rastreados após leitura do título e resumo. Apenas oito destes estavam relacionados com o tema da presente pesquisa, ao responderem a pergunta norteadora. As bases de dados selecionadas foram MEDLINE, PORTAL CAPES, e a ferramenta de pesquisa de artigos científicos Google acadêmico. Na MEDLINE foram selecionados dois artigos, no PORTAL CAPES, um artigo e na ferramenta de busca Google acadêmico, cinco artigos. A seleção dos artigos está apresentada na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma apresentando a escolha dos artigos. Imperatriz/MA, 2022.



Fonte: Autores, 2022.

No que diz respeito à metodologia, quatro artigos baseiam-se basicamente em um método de pesquisa retrospectiva e três um estudo observacional e um em pesquisa documental, onde haveria ainda, a parte analítica, qualitativa, quantitativa e descritiva. Nesses artigos, havia em comum a análise dos mesmos materiais de estudo, as uroculturas e a partir daí, cada um fazia uma análise acerca dos dados apresentados.

Os locais de experiências foram: Pernambuco (01 na cidade de Recife e 01 no Hospital Militar de Pernambuco), Goiás (01 em Anápolis), Santa Catarina (01 em Tubarão), Minas Gerais (01 em Laboratório Hemocentro de Curvelo), Distrito Federal (01 em Laboratório



Escola do Centro Universitário de Brasília) e dois internacionais, sendo 01 deles na Tailândia e o outro em Colorado, nos EUA.

Todos os artigos utilizados possuem como objetivo o estudo de uroculturas, para identificar padrão de resistência bacteriana em relação a determinados tipos de antibióticos e os fatores relacionados com essa resistência.

Quadro 1. Distribuição dos artigos publicados nos anos de 2017 a 2022 conforme periódico, autor, ano, tipo de estudo, população e amostra, objetivos, resultados e conclusão. Imperatriz/MA, 2022.

PERIODICO / ANO	AUTORIA / TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Infect Control Hosp Epidemiol 2017	PEDELA, R. L.; SHIHAD H, K. C.; KNEPPER B. C.; HAAS, M. K.; BURMAN W. J.; JENKINS T. C. Estudo retrospectivo pré-intervenção pós-intervenção	A população do estudo incluiu adultos com visita ao pronto-socorro, centro de atendimento de urgência ou ambulatório para cistite aguda durante dois períodos: janeiro de 2003 a junho de 2007 [...]. 5.714 adultos tratados para cistite aguda e 11.367 isolados de <i>E. coli</i> de pacientes ambulatoriais foram incluídos na análise.	Avaliar mudanças no uso ambulatorial de fluoroquinolona (FQ) e nitrofurantoína e resistência entre isolados de <i>E. coli</i> após uma mudança na orientação institucional para usar nitrofurantoína em vez de FQs para cistite aguda não complicada.	A proporção geral de isolados de <i>E. coli</i> resistentes a uma fluoroquinolona aumentou de 1,5% em 2003 para 7,6% em 2012 (P <0,001). [...] Em contraste, não houve mudança significativa em <i>E. coli</i> resistente à nitrofurantoína de 2003 a 2012.	[...] Redução no uso de fluoroquinolonas para cistite aguda foi associada à estabilização de uma tendência anteriormente crescente de <i>E. coli</i> resistente a fluoroquinolonas em pacientes ambulatoriais [...] Esse estudo dá suporte à recomendação da Infectious Diseases Society of America de usar nitrofurantoína em vez de fluoroquinolonas. probabilidade de resistência.

Fonte: Autores, 2022.



Quadro 1. Distribuição dos artigos publicados nos anos de 2017 a 2022 conforme periódico, autor, ano, tipo de estudo, população e amostra, objetivos, resultados e conclusão. Imperatriz/MA, 2022.

PERIÓDICO/ ANO	AUTORIA/ TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Clinical Infectious Diseases 2017	PRUETPONG PUN, N.; KHAUCHAR OENPORN, T.; DAMRONGLERD, P.; SUWANTARAT, N.; APISARNTHANARAK, A.; RUTJANAWECH, S. Estudo Observacional Prospectivo	[...] Foi realizado entre pacientes com cistite aguda não complicada que se apresentaram no ambulatório de clínica geral do Thammasat University Hospital. Oitenta participantes foram inscritos durante o estudo de 15 meses.	Determinar a prevalência do uso inadequado de antibióticos empíricos e uropatogênicos resistentes a antibióticos entre pacientes com cistite aguda não complicada em uma clínica de clínica geral.	[...] O uso de ciprofloxacino foi identificado como o fator de risco independente associado ao uso inadequado de antibiótico empírico devido à alta prevalência de <i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino	Com o aumento de uropatógenos resistentes a medicamentos, incluindo organismos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), antibióticos orais comuns, como sulfametoxazol - trimetoprim (SMX- TMP) e quinolonas podem não ser mais úteis para o tratamento da cistite aguda não complicada.
Revista Brasileira de Ciências da Vida 2017	ROCHA, T. B.; RESENDE, F. A. Pesquisa documental quantitativa e descritiva	Foram analisados 4.726 prontuários de pacientes atendidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016, dos quais 749 foram positivas.	[...] Traçar o perfil de resistência da <i>Escherichia coli</i> a antibióticos utilizados em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Laboratório Hemocentro da cidade de Curvelo do estado de Minas Gerais	[...]Antibióticos como norfloxacino possuem uma taxa de resistência de 23,6% e não seria seguro seu uso de forma empírica, o que se aplica também para o ciprofloxacino, que apresentou uma taxa de resistência de 19,4%.	[...]Fármacos como o sulfametoxazol/ trimetoprima, ampicilina, ciprofloxacino e norfloxacino apresentaram maior resistência a <i>Escherichia coli</i> , embora ainda sejam medicamentos mais prescritos na prática clínica.
RUNA - Repositório Universitário da Ânima 2019	GIRARDI, N. L. Estudo transversal descritivo	Pacientes que realizaram uroculturas provenientes de ambiente não hospitalar entre os meses de Janeiro e Julho de 2017. [...] Com um total de 449 (9,75%) uroculturas, representando 63,41% dos exames positivos.	Analisar a prevalência e perfil da bactéria <i>Escherichia coli</i> nos casos de ITU comunitárias na cidade de Tubarão – SC	O uso de ciprofloxacino e sulfametoxazol + trimetoprima seja abandonado no tratamento empírico de ITU, já que os mesmos apresentaram resistência de 24,7% e 29,2% respectivamente.	Dados indicam que as taxas de resistência superiores a 20% de sulfametoxazol + trimetoprima e ciprofloxacino descredenciam os mesmos a serem utilizados no tratamento empírico das ITU comunitárias.

Fonte: Autores, 2022.



Quadro 1. Distribuição dos artigos publicados nos anos de 2017 a 2022 conforme periódico, autor, ano, tipo de estudo, população e amostra, objetivos, resultados e conclusão. Imperatriz/MA, 2022.

PERIÓDICO/ ANO	AUTORIA/ TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Brazilian Journal of Development 2020	RODRIGUES, J. M. R. S.; TELES, V. S.; RIBEIRO, L. D.; NETO, L. F.; MELO, M. R.; OLIVEIRA, A. M. Estudo observacional, analítico, qual quantitativo, retrospectivo e longitudinal	A população total foram de 742 antibiogramas, dos quais apenas 53 pacientes foram elegíveis para os critérios delimitados pelo estudo.	[...]foi identificar os microrganismos mais prevalentes associados a cistite de pacientes internados em um hospital público no município de Anápolis, caracterizar a prevalência em relação às subáreas hospitalares, assim como identificar o perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos padronizados pela unidade hospitalar	[...] as quinolonas apresentaram uma variação grande de sensibilidade, sendo o ácido nalidíxico com maior sensibilidade (71,4%) para <i>E. coli</i> , enquanto que o ciprofloxacino revelou a menor sensibilidade (47,6%) dentro dessa classe. [...] verificou-se que 52% das cepas de <i>E.coli</i> são resistentes ao ciprofloxacino	O perfil de sensibilidade variou conforme a bactéria analisada, no entanto, a maioria dos uropatógenos foram resistentes a ciprofloxacino, que configura o antibiótico mais utilizado de forma empírica para o tratamento das cistites.
Programa de Iniciação Científica do UniCEUB 2020	RIBEIRO, B. C.; SILVA, H. D. F.; BARROS, L. E. S. Estudo transversal retrospectivo	[...] uroculturas realizadas pela equipe técnica do Laboratório Escola do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), no período de Agosto de 2017 a Dezembro de 2019. Foram incluídos neste trabalho 155 exames positivos	Determinar a prevalência de uroculturas positivas, assim como o perfil de sensibilidade antimicrobiano dos organismos encontrados em pacientes ambulatoriais.	Os derivados quinolônicos apresentaram as maiores taxas de resistência: entre 24,59% e 40,98%	Metade dos pacientes apresentaram resistência a ampicilina, seguido de um crescimento considerável da resistência ao ácido nalidíxico, ciprofloxacina, norfloxacina e trimetoprim/sulfametoxazol.
Avanços em Medicina 2021	BEZERRA, M. E. C.; MELO, R.; MONTENEGRO, F. Estudo observacional experimental	Uroculturas positivas de pacientes adultos de ambos os sexos que foram atendidos no ambulatório do hospital localizado na cidade de Recife, Pernambuco. Foram analisadas um total de 379 cepas	[...] Avaliar a resistência bacteriana frente aos antibióticos orais mais comumente utilizados para o tratamento das ITU em pacientes ambulatoriais, bem como a identificação das bactérias isoladas.	[...]sendo possível notar que a <i>E. coli</i> se mostrou 40,3% resistente ao sulfametoxazol + trimetoprima e 26,5% para a ciprofloxacina.	[...] como a porcentagem de resistência a ciprofloxacina é semelhante ao sulfametoxazol + trimetoprima, também não seria indicado o uso desse antibiótico para tratamento empírico

Fonte: Autores, 2022.



Quadro 1. Distribuição dos artigos publicados nos anos de 2017 a 2022 conforme periódico, autor, ano, tipo de estudo, população e amostra, objetivos, resultados e conclusão. Imperatriz/MA, 2022.

PERIÓDICO/ ANO	AUTORIA/ TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Revista Brasileira de Doenças Infecciosas 2022	XAVIER, L. D. A. L.; GOUVEIA, F. L.; SIQUEIRA, A. B. S.; SANTANA, D. L.; ALBUQUER QUE, I. K. P.; MACÊDO, D. P. C. Pesquisa retrospectiva documental qualitativo	[...] foram considerados resultados de uroculturas positivas de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), entre o período de janeiro de 2015 a agosto de 2019. [...] 63 uroculturas (17%) foram positivas.	[...]o estudo objetivava conhecer o perfil de resistência bacteriana de uroculturas de pacientes internados em hospital militar de Pernambuco.	Quanto ao perfil de resistência, <i>E. coli</i> apresentou resistência de 95% para o grupo das cefalosporinas de 1ª geração e para as penicilinas, com 71% de resistência às tetraciclinas e fluoroquinolonas.	Diante do exposto, foi possível obter uma visão epidemiológica sobre... os perfis de sensibilidade que estão mais presentes nesta unidade de saúde, para estratégias e cuidados pelo CCIH e equipe em saúde.

Fonte: Autores, 2022.

Nas uroculturas analisadas, havia determinados percentuais que apresentavam resultado negativo, os quais eram descartados. Dentre os positivos, os que confirmavam cistite não complicada, a bactéria isolada mais encontrada em todas as análises foi a *E. coli* (PRUETPONGPUN *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2020; GIRARDI, 2019; ROCHA; RESENDE, 2017; BEZERRA; MELO; MONTENEGRO, 2021; RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019). Isso, por sua vez, facilita a tomada de decisões para o tratamento empírico dos uropatógenos envolvidos, uma vez que se sabe a predominância quase unânime de determinada bactéria.

Contudo, o uso irracional de antibióticos associado a duração inadequada do tratamento, antibiótico inativo e dose inadequada promoveram um aumento da resistência bacteriana a determinados antibióticos (PRUETPONGPUN *et al.*, 2017). Nesse sentido, dentre os antibióticos mais utilizados, as fluoroquinolonas (Ciprofloxacino) apresentaram predominância ou estavam entre os dois primeiros antibióticos com mais resistência por parte das *E. coli*. (PEDELA *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2020; GIRARDI, 2019).

Nessa perspectiva, evidencia-se que o aumento da resistência ao ciprofloxacino é maior em pacientes com idade mais avançada, visto sua menor utilização na população pediátrica com ITU, bem como em pacientes do sexo masculino, já que comumente tendem a apresentar complicações da doença (GIRARDI, 2019; RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019). Além disso,



as fluoroquinolonas são excretadas pela urina na sua forma não metabolizada e alcançam fontes de água, de alimentos e de esgoto (RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019).

Apesar da variabilidade de resistência e de frequência da *E. Coli* conforme a região e país estudados (GIRARDI, 2019; ROCHA; RESENDE, 2017), a nitrofurantoína frequentemente apresenta uma alta sensibilidade contra esse uropatógeno em casos não complicados de cistite aguda (PEDELA *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2020; GIRARDI, 2019). Já a resistência às fluoroquinolonas mostra-se constantemente próxima ou superior a 20% (XAVIER *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2020; GIRARDI, 2019; ROCHA; RESENDE, 2017; BEZERRA; MELO; MONTENEGRO, 2021; RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019). Este índice demonstra a necessidade de cautela na sua utilização empírica segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (ROCHA; RESENDE, 2017).

A *Klebsiella pneumoniae* ocupa o segundo lugar como uropatógeno gram-negativo mais prevalente (XAVIER *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2020; BEZERRA; MELO; MONTENEGRO, 2021; RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019). Já a terceira posição se alterna entre *Acinetobacter baumannii* (XAVIER *et al.*, 2022) e *Proteus mirabilis* (BEZERRA; MELO; MONTENEGRO, 2021; RIBEIRO; SILVA; BARROS, 2019). Essas bactérias, apesar de serem menos prevalentes quando comparadas com a *E. coli*, também necessitam de atenção adequada no seu tratamento, em virtude da elevada resistência ao tratamento por fluoroquinolonas por uso empírico inadequado. (XAVIER *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Torna-se evidente, portanto, que a infecção do trato urinário é uma patologia bastante comum e que afeta todas as faixas etárias. A conduta adotada pelo médico para o tratamento depende de diversos fatores, incluindo a experiência profissional, o local afetado (ITU alta ou baixa), e o histórico medicamentoso do paciente.

Entre as opções disponíveis para o tratamento da cistite não complicada, estão as fluoroquinolonas. Os estudos mostraram que essa classe medicamentosa apresenta uma resistência bacteriana relativamente alta, sobretudo o ciprofloxacino, muito usado nos serviços de saúde. Apesar do potencial de resistência variar de acordo com o estudo e a região, é consenso que o uso destas medicações pode não mais estar sendo eficaz para o tratamento da doença.



Da mesma forma, alguns autores comprovaram que a pausa no uso de fluoroquinolonas, em detrimento da nitrofurantoína, está relacionada com a perda da resistência microbiana das bactérias *E.coli*.

Conclui-se então, que o uso constante das fluoroquinolonas para o tratamento de cistite não complicada acabou produzindo alta resistência bacteriana à medicação. É necessário que as condutas a partir de então sejam tomadas tendo isto em consideração, preconizando-se o uso racional dos antimicrobianos, para o efetivo tratamento das ITU's.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, M. E. C.; MELO, R.; MONTENEGRO, F. Resistência aos antibióticos de uso oral a partir de isolados de urina de pacientes não hospitalizados. **Avanços em Medicina**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 96–101, 2021. Disponível em: <https://www.jornalavancosmedicina.com/index.php/am/article/view/35>. Acesso em: 26 nov. 2022.

BRAUNWALD, E.; KASPER, D. L.; JAMESON, J. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; FAUCI, A. S. **Harrison medicina interna**. 17. ed. Rio de Janeiro, RJ: Mcgraw-hill do Brasil, 2008. 1341 p. ISBN 8586804525

GIRARDI, N. L. Prevalência e perfil de resistência de escherichia coli em uroculturas de pacientes ambulatoriais. 2019. **Monografia** - Faculdade de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2019. Disponível em: . Acesso em: 26 nov. 2022 <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/9634/1/TCC%20N%c3%8dCOLAS%20L.%20GIRARDI.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2022

GUPTA, K; HOOTON, T. M.; NABER, K. G.; WULLT, B.; COLGAN, R.; MILLER, L. G.; MORAM, G. J.; NICOLLE, L. E.; RAZ, R.; SCHAEFFER, A. J.; SOPER, D. E. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 5, p. e103-e120, 2011.

MARTINS, M. de A.; CARRILHO, F. J.; ALVES, V. A. F.; CASTILHO, E. **Clínica Médica, Volume 3: Doenças Hematológicas, Oncologia, Doenças Renais**. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2016. E-book. ISBN 9788520447734. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447734/>. Acesso em: 27 nov. 2022.

PEDELA, R. L.; SHIHADDEH, K. C.; KNEPPER B. C.; HAAS, M. K.; BURMAN W. J.; JENKINS T. C. Preferential use of nitrofurantoin over fluoroquinolones for acute uncomplicated cystitis and outpatient escherichia coli resistance in an integrated healthcare system. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 38, n. 4, p.461-468, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592963/>. Acesso em: 26 nov. 2022.



PRUETPONGPUN, N.; KHAWCHAROENPORN, T.; DAMRONGLERD, P.; SUWANTARAT, N.; APISARNTHANARAK, A.; RUTJANAWECH, S. Inappropriate empirical treatment of uncomplicated cystitis in thai women: lessons learned. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 2, p. 115-118, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28475789/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

RIBEIRO, B. C.; SILVA, H. D. F.; BARROS, L. E. S. Prevalência e perfil de sensibilidade a antimicrobianos de uropatógenos em pacientes atendidos no laboratório escola do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB)-Distrito Federal. **Programa de Iniciação Científica-PIC/UnICEUB-Relatórios de Pesquisa**, 2019. Disponível em: <https://www.uhumanas.uniceub.br/pic/article/view/7642/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

ROCHA, T. B.; RESENDE, F. A. Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* a antibióticos em infecções do trato urinário em um laboratório de Curvelo/MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 5, 2017. Disponível em: <http://jornalold.faculdadecienciasdavid.com.br/index.php/RBCV/article/view/357/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

RODRIGUES, J. M. R. S.; TELES, V. S.; RIBEIRO, L. D.; NETO, L. F.; MELO, M. R.; OLIVEIRA, A. M. Perfil de sensibilidade e resistência antimicrobiana de uropatógenos isolados de pacientes com cistite. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 93535-93558, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/20770/16965/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

XAVIER, L. D. A. L.; GOUVEIA, F. L.; SIQUEIRA, A. B. S.; SANTANA, D. L.; ALBUQUERQUE, I. K. P.; MACÊDO, D. P. C. Perfil de resistência microbiana em uroculturas de pacientes internados em hospital militar de Pernambuco. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101953, 2022. Disponível em: https://rnp-primo.hosted.exlibrisgroup.com/permalink/f/vsvpiv/TN_cdi_doaj_primary_oai_doaj_org_article_18b725a8bafb40c38fae46c1cc0a6ef4/. Acesso em: 26 nov. 2022.



CAPÍTULO 8

PATOGENICIDADE DA *SALMONELLA* SPP. EM RESPOSTA A IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA: LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Pathogenicity of *Salmonella* spp. in response to innate and adaptive immunity: a bibliographical survey

 10.56161/sci.ed.20230304c8

Luís Costa Coutinho

Universidade Federal do Maranhão - Pós-graduado em gestão em saúde

<https://orcid.org/0000-0001-9123-6411>

Laís Rocha Lima

Ufrn doutoranda em Biotecnologia

<https://orcid.org/0000-0002-5113-1671>

Resumo

O gênero *Salmonella* representa os patógenos mais comuns em alimentos de origem animal, causando até morbidade e mortalidade em todas as regiões do mundo. A introdução de agentes antimicrobianos e fagos específicos para *Salmonella* tem sido considerada uma estratégia de intervenção eficaz para reduzir a contaminação por esse patógeno. No entanto, dados dos Estados Unidos, países europeus e de países em desenvolvimento apontam que os casos de *Salmonella* ainda são uma causa comum de doenças bacterianas transmitidas por alimentos em todo o mundo. Os programas de controle não tiveram sucesso e até levaram ao surgimento de algumas *Salmonella* multirresistentes. Sabe-se que o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de prevenir com eficácia a invasão microbiana e eliminar microrganismos. No entanto, a *Salmonella* desenvolveu mecanismos de resistência às barreiras físicas do hospedeiro e inibição da ativação subsequente da resposta imune por meio de seus fatores de patogenicidade. É de notória relevância, estudo sobre o entendimento da interação da *Salmonella* com o hospedeiro. Portanto, na presente revisão, caracterizamos as funções dos genes de patogenicidade da *Salmonella* e particularmente, enfocamos os mecanismos de escape imunológico à luz das evidências da literatura emergente.

Palavras-chave: Salmonelose, infecções, sorotipos, sistema imunológico.

Abstract

The genus *Salmonella* represents the most common pathogens in food of animal origin, causing even morbidity and mortality in all regions of the world. The introduction of antimicrobial agents and specific phages for *Salmonella* has been considered an effective intervention strategy to reduce contamination by this pathogen. However, data from the United States, European countries and developing countries indicate that *Salmonella* cases are still a common cause of



bacterial foodborne illness worldwide. Control programs were unsuccessful and even led to the emergence of some multiresistant *Salmonella*. It is known that the host's immune system is capable of effectively preventing microbial invasion and eliminating microorganisms. However, *Salmonella* has developed mechanisms of resistance to the host's physical barriers and inhibition of the subsequent activation of the immune response through its pathogenicity factors. It is of notorious relevance, a study on the understanding of the interaction of *Salmonella* with the host. Therefore, in the present review, we characterize the functions of *Salmonella* pathogenicity genes and particularly, we focus on immune escape mechanisms in light of emerging literature evidence.

KEYWORDS: Salmonellosis, infections, serotypes, immune system.

1 INTRODUÇÃO

A *Salmonella* é um anaeróbio facultativo Gram-negativo em forma de bastonete flagelado que infecta vários animais hospedeiros, incluindo humanos, contaminando uma ampla variedade de alimentos (DE ABREW ABEYSUNDARA et al., 2018; TADEPALLI et al., 2018; OLAIMAT et al., 2018; PARRY-HANSON KUNADU et al., 2018). Segundo Jajere (2019) a *Salmonella enterica* (*S. enterica*) é considerada a espécie mais patogênica e inclui mais de 2.600 sorotipos. No que diz respeito às doenças humanas, a *Salmonella* está dividida em dois grupos: sorotipos tifoidais e milhares de sorotipos não tifoidais de *Salmonella* (NTS). Sorotipos tifóide que causam febre tifóide incluem: *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*), Paratyphi (*S. Paratyphi*) e Sendai (*S. Sendai*) (WAIN et al., 2015; COBURN et al., 2007). Os NTS mais comuns são Typhimurium (*S. Typhimurium*), Enteritidis (*S. Enteritidis*) e Dublin (*S. Dublin*) (BALASUBRAMANIAN et al., 2019). A infecção com NTS normalmente resulta em gastroenterite, diarreia e febre (quase sempre presentes), com uma letalidade baixa (TSOLIS et al., 1999; ADAMS et al., 2016). Além da doença diarreica, infecções não tifoides por *Salmonella* podem invadir locais normalmente estéreis, resultando em bacteremia, meningite e outras infecções focais (CRUMP et al., 2015; DUPONT et al., 2009). A doença invasiva não tifóide de *Salmonella* (iNTS), é geralmente caracterizada pela presença de febre inespecífica, semelhante à malária e outras doenças febris, resultando em letalidade clinicamente indistinguível e de maior gravidade ao ser comparada com infecções não invasivas (CRUMP et al., 2015; STANAWAY et al., 2017). Os diversos sorotipos de *Salmonella* têm diferentes hospedeiros, fontes de nutrientes e patogênese, dificultando o conter a infecção ou surto (DHOWLAGHAR et al., 2018; MARIN et al., 2018).

S. Typhi, *S. Paratyphi*, e *S. Sendai* são todos restritos a humanos (SPANÒ, 2016; JOHNSON et al., 2018; FENG et al., 2019). Após a ingestão e superando a microbiota residente, a *Salmonella* inicialmente coloniza a parte distal do intestino delgado (CASANOVA, 2007). A *Salmonella* tifóide (TS) possui fatores de virulência específicos, incluindo toxina



tifóide e polissacarídeo capsular de virulência (antígeno Vi) que estão envolvidos no desenvolvimento de sintomas e evasão imunológica (HAGHJOO; GALÁN, 2004; LISTON et al., 2016). As bactérias invadem a mucosa intestinal, potencialmente por meio de células em micro dobras (M), e se disseminam para os linfáticos e a corrente sanguínea via fagócitos e finalmente, se espalham para o baço e o fígado (JEPSON; CLARK, 2007; JONES, 1996; VAZQUEZ-TORRES, 2000; FANG, 2000). Esses patógenos são invasivos, mas normalmente não desencadeiam uma resposta inflamatória rápida. Após a recuperação, alguns dos indivíduos infectados podem se tornar portadores crônicos (GUNN et al., 2014). As infecções tifóides, são tradicionalmente tratadas com ampicilina, cloranfenicol e fluoroquinolonas. No entanto, os médicos começaram a reduzir o uso de antibióticos comumente prescritos, devido a um aumento da prevalência de cepas multirresistentes (MDR) de *S. Typhi*.

Fluoroquinolonas, cloranfenicol e oxitetraciclina são comumente usados para tratar infecções por NTS. O NTS desenvolve a resistência aos medicamentos por plasmídeos para destruir a atividade de medicamentos antibacterianos (CARROLL et al., 2019; AHMED et al., 2016). As mutações pontuais dentro de certos genes em *S. Typhimurium* foram identificadas como uma causa potencial de resistência aos medicamentos (HOPKINS et al., 2007). Assim, esforços de prevenção são necessários para reduzir o uso indiscriminado de antimicrobianos em ambientes de atendimento ao paciente e em animais de alimentação e desse modo prevenir o surgimento de resistência e infecções com NTS resistente.

A transferência de genes de resistência entre bactérias é comumente facilitada por plasmídeo ou troca de transposon (KLEMM et al., 2018). Os genes que conferem a resistência, são geralmente associados a um plasmídeo IncHI1 que abriga um transposon composto que pode carregar vários genes de resistência (HOLT et al., 2011). Tanto o NTS quanto o TS dependem de duas ilhas de patogenicidade de *Salmonella* (SPI), sistemas de secreção do tipo III codificados (T3SS), ou seja, T3SS1 e T3SS2, que são essenciais para a invasão e disseminação de *Salmonella* (SABBAH et al., 2010). Logo após a invasão, a bactéria se espalha para locais sistêmicos, causando a infecção sistêmica (CAREDEN et al., 2017). Ao contrário do TS, o NTS possui uma ampla gama de hosts. As infecções causadas por NTS são geralmente autolimitadas e não avançam além da lâmina própria, mas alguns iNTS desenvolveram uma série de genes de virulência que lhes permitem invadir a mucosa intestinal e proliferar em fagócitos (WOTZKA et al., 2011; BUMANN et al., 2017; BRUMELL et al., 2001; WEI et al., 2019; MONACK et al., 2004).

A dificuldade no tratamento de infecções por *Salmonella* está aumentando gradativamente e agora é necessário desenvolver novas estratégias de tratamento. O



desenvolvimento de vacinas é uma perspectiva potencial para o controle da *Salmonella*. Isto é particularmente relevante dado que as poucas vacinas licenciadas até agora têm como alvo *S. Typhi* (GARMORY et al., 2002). Em síntese, a capacidade de sobreviver e se replicar dentro dos fagócitos do hospedeiro determina em grande parte se a *Salmonella* pode se disseminar a partir do local de colonização (intestinos) e estabelecer uma infecção sistêmica. Portanto, estudos a respeito do mecanismo de escape da *Salmonella* do sistema imune do hospedeiro e sobrevive por longos períodos em células mieloides móveis e de curta duração desse modo permitindo as interações patógeno-hospedeiro. Desse modo o presente estudo vem abordar os mecanismos usados pela *Salmonella* para escapar da imunidade inata e específica e desse modo se instalar e disseminar a infecção no hospedeiro.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um levantamento bibliográfico por meio de pesquisas de artigos publicados em meios eletrônicos, que abordassem a patogenicidade da *Salmonella* spp., e sua relação com a imunidade inata e adquirida. Alguns critérios de inclusão foram definidos para a seleção dos artigos, a saber: artigos publicados em inglês e português, artigos na íntegra que retratem a temática. A pesquisa foi estruturada em sub tópicos específicos, para facilitar a organização e o melhor entendimento do conteúdo.

3 RESULTADOS

3.1 Principais doenças causadas por *Salmonella* spp.

As principais síndromes clínicas causadas por *Salmonella* em seres humanos podemos citar a febre tifóide, que é predominantemente causada por *S. Typhi*, *S. Paratyphi*, e *S. Sendai* (WAIN et al., 2015; COBURN et al., 2007; BALASUBRAMANIAN et al., 2019) e a doença diarreica causada por NTS. A febre tifóide é uma doença invasiva restrita ao homem e altamente adaptada, enquanto a *Salmonella* não tifóide (NTS) tem uma ampla variedade de hospedeiros vertebrados e apresentação mais grave e invasiva em adultos imunocomprometidos (GORDON, 2008).

A febre tifóide continua sendo uma febre entérica predominante em todo o mundo; Enquanto isso, um aumento da incidência de febre entérica causada por *S. Paratyphi* também é relatado (WAIN et al., 2015; ADMASSUN et al., 2019). A principal diferença entre *S. Typhi* e outras cepas é a presença do antígeno Vi. O antígeno Vi é considerado como sendo um fator de patogenicidade de *S. Typhi*, que modula as diferentes vias de sinalização pró-inflamatórias e permite *S. Typhi* sobreviver e se replicar nas células hospedeiras, principalmente os fagócitos (SHADISH et al., 2016). *S. Typhi*, utiliza essas células para se disseminar em locais como: fígado, baço e medula óssea. Estima-se que 5% dos indivíduos infectados não serão capazes de



exterminar a infecção no período de um ano e desse modo entram em estado de portador crônico, onde as bactérias residem principalmente no trato hepatobiliar e na vesícula biliar, aumentando assim o risco de desenvolvimento de câncer (GUNN et al., 2014; JORGE et al., 2014; NAGARAJA et al., 2014).

A *Salmonella* não tifóide (NTS), é uma gastroenterite aguda tipicamente adquirida por via oral por meio de água contaminada, frutas, frutos do mar, vegetais e carne, especialmente aves. Após a ingestão por meio de alimentos ou água contaminados, seu período de incubação pode variar de 4 a 72 horas, podendo ser observados sintomas agudos, como febre, calafrios, náuseas e vômitos, cólicas abdominais e diarreia (CHEN et al., 2013; LIN et al., 2018). Os dados disponíveis demonstram que existem estimados 1,3 bilhões de casos de gastroenterite causada por *Salmonella*, levando a aproximadamente três milhões de mortes em todo o mundo por ano (KURTZ et al., 2017; MOLBAK et al., 2005). Devido à falta de abastecimento de água potável e saneamento adequado, a mortalidade causada por gastroenterite NTS é observada principalmente nos países em desenvolvimento, mas também é de considerável importância nos países desenvolvidos (GAL-MOR et al., 2014).

A doença iNTS é causada principalmente por *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* e *S. Dublin*. O fardo da doença iNTS na África é causado principalmente devido à urbanização, com grandes populações vivendo em condições de superlotação e insalubres, com pouco acesso a água potável (FEASEY et al., 2012; AMUASI et al., 2019; LIM et al., 2018). A iNTS é mais comum entre pessoas com imunidade prejudicada e geralmente representa uma doença sistêmica febril e doença do trato respiratório inferior, comumente atribuível a coinfeções com HIV ou malária (GORDON et al., 2010; GILCHRIST et al., 2019).

3.2 Os genes relacionados a patogenicidade

As regiões específicas que codificam os genes relacionados à patogenicidade são distribuídas em um grupo de cromossomos e plasmídeos de *Salmonella*, são chamadas de SPI. Foram identificadas e caracterizadas 23 SPIs (BLODEL et al., 2009; SEVELLEC et al., 2018). Cinco destes, ou seja, SPIs-1-5 são comuns a todos os sorotipos de *Salmonella* (ARROZ et al., 2015; BUCKNER et al., 2011; BLACK-POTARD et al., 1999; KISS et al., 2007; HENSEL, 2000), enquanto que os SPI-19-23 estão ausentes tanto em *S. Typhi* e *S. Typhimurium* e estão presentes apenas em alguns sorotipos de *S. enterica*. De SPIs-1–18, apenas os efetores codificados SPI-1, 4, 9, 14 e 18 desempenham um papel importante na invasão de *Salmonella* em macrófagos e células epiteliais.

Os efetores de patógenos secretados por SPI-2, 3, 5–8, 10–13 e 16, contribuem para a *Salmonella* resistir ao ambiente ácido, realizando a replicação intracelular e o escape



imunológico do hospedeiro. SPI-1 e SPI-2 contêm um grande número de genes patogênicos associados à patogênese intracelular e codificam T3SS, uma seringa molecular que transfere os efetores da bactéria para o citoplasma da célula hospedeira e por sua vez, o efector manipula permitindo invasão bacteriana e replicação nas células hospedeiras (HAUTERFORT et al., 2008; GALAN, 1996; HAGARA et al., 2008; SHEA et al., 1996). Mais de 40 SPI-1 e SPI-2 efetores foram identificados em *S. Typhimurium*, *S. Typhi*, e *S. Paratyphi A*. Esses efetores desempenham diversos papéis durante a infecção. Os principais efetores codificados pela SPI-1 e SPI-2 em *S. Typhimurium*, *S. Typhi* e *S. Paratyphi A* e suas funções, entre estes 41 efetores identificados em *S. Typhimurium*, 16 estão ausentes em *S. Typhi* e *S. Paratyphi A*. Tal fato está relacionado ao estilo de vida da ampla gama de hospedeiros do NTS e reflete a restrição de hospedeiros do TS (SHAPPO et al., 2020; ZHANG et al., 2018; YANG et al., 2019; KUNUFF et al., 2017; RAJASHEKAR et al., 2014).

SPI-1 é um fragmento de DNA de cerca de 40kb com características genéticas estáveis e presente em todas as *Salmonella*. SPI-1 contém os genes *inv*, *hil*, *org*, *spt*, *spa*, *sip*, *iag*, *iac*, *prg*, *sic* e outros genes, codificando as proteínas reguladoras, efectoras e secretoras de T3SS1. Vale a pena mencionar que nem todos os genes dentro do SPI-1 estão associados ao T3SS1, porém foi demonstrado que, pelo menos 29 genes T3SS1 estão envolvidos em diferentes funções de codificação. Os reguladores e efetores de T3SS1 estão relacionados à colonização e invasão de *Salmonella* nas células epiteliais intestinais e levam à necrose e reações inflamatórias em macrófagos (CHATTERJEE et al., 2013). Além disso, esses efetores estão implicados na regulação da exocitose da célula hospedeira, interferindo nas vias de transdução do sinal do hospedeiro e permitindo a localização, sobrevivência e proliferação de *Salmonella* dentro dos vacúolos (CARDENAL-MUNOZ et al., 2014; YOUNGY et al., 2017). A contar com quatro genes: *sentar A*, *sentar B*, *sentar C* e *sentar E*, que desempenham um papel importante na patogênese total (JANAKIRAMAN et al., 2000).

SPI-2 contém mais de 40 genes que constituem quatro operons. O T3SS2, *ssr* codifica um regulador do sistema de secreção (SPECTOR, 1998) e *ssc* codifica uma chaperona molecular (HIRVAS et al., 1991; HIRVAS et al., 1990). O sistema de secreção relacionado ao SPI-2 T3SS2 entrega mais de 20 efetores através da membrana do vacúolo no citosol do hospedeiro, desempenhando um papel essencial durante o segundo estágio da invasão do hospedeiro que controla a sobrevivência e replicação de *Salmonella* em fagócitos e células epiteliais. Ao mesmo tempo, permite a *Salmonella*, escapar dos efeitos bactericidas dos macrófagos e desempenhar um importante papel regulador na progressão da infecção sistêmica e na patogênese intracelular (HENSEL et al., 1998).



O SPI-3, envolvido na sobrevivência de *Salmonella* em macrófagos, tem cerca de 17kb e contém 10ORFs que constituem seis unidades de transcrição. O principal gene de virulência codificado por SPI-3, *mgtCB*, é um sistema de captação de Mg^{2+} de alta afinidade, que é necessário para adaptação às limitações nutricionais do habitat intra-fagossômico. Destes, SPI-3 tem sido implicado na mediação da sobrevivência de *Salmonella* em macrófagos e ambientes com baixo Mg^{2+} (BLANC-POTARD et al., 1997).

SPI-4 é uma região de 27kb que codifica um sistema de secreção tipo 1 (T1SS), contribuindo para a adesão de *Salmonella* às superfícies das células epiteliais (BARLAG et al., 2015; KIRCHWEGGER et al., 2019). O T1SS codificado pelo SPI-4 consiste em cinco proteínas (SiiABCDF) e secreta a adesina gigante SiiE, que é a maior proteína em *Salmonella*, resultando na formação de rugas na membrana e captação de *Salmonella* (GERLACH et al., 2008; GERLACH et al., 2007).

O SPI-5 tem aproximadamente 7kb e desempenha um papel vital na enteropatogenicidade. Ele codifica pelo menos cinco genes, ou seja, *pipA*, *pipB*, *pipC*, *pipD* e *sopB*. As proteínas codificadas, estão relacionadas à secreção de fluido da mucosa intestinal e às respostas inflamatórias e são reguladas por SPI-1 e SPI-2 T3SS (MADEIRA et al., 1998; KONODLER et al., 2002). Estudos recentes sobre *Salmonella*, identificaram ilhas de patogenicidade adicionais, como SPI-6-23. *S. Typhimurium* e os genomas de *S. Typhi* contêm seis SPIs comuns (SPIs-6, 9, 11, 12, 13 e 16). SPI-7, 8, 10, 15, 17, 18 foram considerados presente em *S. typhi*, mas ausente em *S. Typhimurium*. SPI-14 é específico para *S. Typhimurium*. A identificação de novas ilhas, melhorou nosso entendimento sobre os membros da *Salmonella* e sua patogenicidade. (CAO et al., 2014; SAROJ et al., 2008; BUENO et al., 2004; TOML JENOVIC-BERUBE et al., 2013; LEE et al., 2013).

O SPI-6 tem aproximadamente 59kb e codifica um sistema de secreção tipo 6 (T6SS) (MULDER et al., 2012). SPI-6 T6SS, contribui para a sobrevivência intra-macrófago e estabelecimento bem sucedido de *S. enterica* no intestino do hospedeiro durante a infecção (SANA et al., 2016). A repressão transcricional do componente central SPI-6 T6SS *clpV* resultou em sobrevivência intra-macrófago defeituosa, virulência atenuada e disseminação sistêmica diminuída (WANG et al., 2019).

SPI-7 é a maior ilha genômica com cerca de 134kb de comprimento e codifica importantes genes de virulência, incluindo o principal antígeno Vi e o operon IV B nos sorotipos *Typhi*, *Paratyphi C* e algumas cepas do Dublin. Esses genes beneficiam as bactérias contra a morte mediada por fagócitos e modulam a resposta imune inata (RAFFATELLU et al., 2005).



SPI-8 é uma região de aproximadamente 6,8kb, localizada adjacente ao gene pheV tRNA e codifica uma integrase degenerada, dois pseudogenes de bacteriocina e genes intactos que codificam proteínas que conferem resistência a essas bacteriocinas (PARKHILL et al., 2001). Especulou-se que as proteínas codificadas no SPI-8 poderiam melhorar a aptidão bacteriana de sorotipos de febre tifoide no intestino humano, no entanto, estudos mais focados são necessários para apoiar esta advertência (ESPINOZA et al., 2017).

O SPI-9 tem cerca de 16kb de ilha e codifica o sistema tipo I que ajuda na modulação da adesão bacteriana às células epiteliais semelhante ao SPI-4. O SPI-10 tem aproximadamente 32,8kb de comprimento, contendo os genes sefB, sefC, sefR e prpZ, que estão implicados na regulação da proteína chaperona em manipuladores de micélios. Destes, o prpZ tem sido implicado na promoção e sobrevivência *S. typhi* em macrófagos humanos (FAUCHER et al., 2008).

O SPI-11 inclui pagC, pagD e msgA, que supostamente têm papéis importantes relacionados à sobrevivência de *S. Typhi* em macrófagos (MILLER et al., 1989; GUNN et al., 1995). RaoN, um pequeno RNA codificado no SPI-11, demonstrou ser necessário para a sobrevivência em condições de estresse *in vitro* e contribui para o crescimento de *S. Typhimurium* em macrófagos. SPI-12, localizado ao lado do Prol gene de ARNt, é de cerca de 15 kb em *S. Typhimurium* e 6,3kb em *S. Typhi*. A regulação de genes dentro do SPI-12 conduz à adaptabilidade *in vivo*. SPI-13 é um agrupamento de genes de 19kb e contribui para a virulência de *Salmonella*. Estudos recentes mostraram que as vias metabólicas do ácido d-glucurônico (DGA) e da tiramina (TYR), mediadas pelo SPI-13 podem proporcionar aptidão nutricional para *Salmonella Enteritidis* (*S. Enteritidis*) (ELDER et al., 2018).

SPI-14 é cerca de 9kb e específico para *S. Typhimurium*, uma nova proteína de regulação da patogenicidade codificados em SPI-14, foi mostrado ser induzidas sob condições de baixa de oxigênio e pode aumentar a capacidade de *S. Typhimurium* para invadir células epiteliais do hospedeiro (LI et al., 2018; JIANG et al., 2017). SPI-15, 16 e 17, os estudos nessas ilhas ainda são muito limitados. SPI-15 é de 6,5kb, inserido perto glyU ARNt e está presente apenas em *S. Typhi*, e ausente em *S. Typhimurium* (VERNIKOS et al., 2006). SPI-16 é encontrado em *S. Typhimurium* e *S. Typhi* como um fragmento de 4,5kb inserido próximo ao tRNA argU (BOGOMOLNAYRA et al., 2008). Comparativamente, o SPI-17 tem 5,1 kb de comprimento e é inserido em argW tRNA que codifica seis quadros de leitura aberta (ORFs). SPI-18 possui duas ORFs organizados em um operon, hlyE e Taia genes, ambos estão implicados na patogenicidade. Taia é um invasor novo envolvido num aumento da fagocitose de *S. Typhi* por macrófagos (FAUCHER et al., 2009). HlyE apresenta uma complexa rede de regulação que



participa de diferentes etapas do processo infeccioso. Afeta o Ca^{2+} homeostase em células epiteliais através de indução lenta, intracelular de Ca^{2+} , com oscilações para controlar crescimento *S. Typhi* em células (JOFRE et al., 2014).

3.3 Mecanismos moleculares de escape e camuflagem do sistema imunológico da *Salmonella*

Em indivíduos saudáveis, o corpo do hospedeiro pode reconhecer e eliminar os patógenos através da imunidade inata e adquirida por uma forte resposta imune do hospedeiro. No entanto, *Salmonella* invasiva pode escapar da vigilância imunológica usando estratégias sofisticadas e pode se replicar, sobreviver e causar infecções bacterianas persistentes em hospedeiros, mesmo sem exibir os sintomas clínicos típicos. Por exemplo, foi relatado que, em certos casos, pacientes com febre tifóide podem carregar bactérias em sua vesícula biliar por toda vida. Em geral, essas infecções não apresentam sintomas clínicos, mas são uma ameaça potencial para o hospedeiro. Esses portadores assintomáticos, presumivelmente agem como reservatórios para uma ampla gama de cepas *S. Typhi* que podem atuar como um terreno fértil para novos genótipos. Foi relatado que a infecção crônica por *S. Typhi* facilita o desenvolvimento do câncer da vesícula biliar em humanos. O *S. Typhimurium* envolvido nas infecções persistentes, também é difícil de eliminar e os pacientes infectados frequentemente continuam eliminando esses patógenos no ambiente, resultando na transmissão da doença (LEVINE, 2012; DI DOMENICO et al., 1887).

3.4 Imunidade Inata e Imunidade Adquirida

A imunidade inata representa uma resposta rápida a um número grande, porém limitado, de estímulos. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, que estão presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores e não se altera qualitativa ou quantitativamente após o contato (WILSON et al., 2010).

Os elementos que conferem proteção inata estão sempre presentes e disponíveis para bloquear a entrada de microorganismos e para eliminar aqueles que conseguem entrar nos tecidos hospedeiros. Esses elementos de proteção podem ser externos (como pele, membrana mucosas, reflexo de tosse, o pH, etc.) ou internos (febre, interferons, substâncias secretadas pelos leucócitos, células fagocíticas, etc.) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

As principais células efectoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK). Já os principais mecanismos da imunidade inata são: fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. Moléculas



tais como lipopolissacarídeos, resíduos de manose e ácidos teicóicos, comumente encontradas na superfície de microorganismos, constituem Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e ativam a resposta imune inata, por interação com diferentes receptores conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), dentre os quais a família dos receptores Toll-like (TLRs). Essa interação é semelhante à complementaridade entre antígeno e anticorpo ou entre antígeno e receptor de linfócitos T (TCR), nesse caso, não há diversidade nem capacidade adaptativa para a geração de novos receptores ou reconhecimento de novos padrões moleculares que não aqueles já programados no código genético (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; KENNEDY; DIXIT, 2015).

A imunidade adquirida, por sua vez, responde a infecções que foram “aprendidas” pelo sistema imunológico com o tempo. O sistema imune inato nem sempre consegue controlar uma infecção sozinho e portanto, trabalha juntamente com células e proteínas altamente especializadas da resposta imune adquirida. Após a primeira exposição do patógeno, a resposta adquirida leva um tempo para se desenvolver. Entretanto, devido a memória deste sistema, infecções subsequentes com o mesmo patógeno levam a uma resposta mais rápida. Nós usamos este sistema a nosso favor ao vacinarmos as pessoas (KENNEDY; DIXIT, 2015).

Existem dois tipos de imunidade adquirida: a imunidade humoral (linfócitos B) e a imunidade celular (linfócitos T). A imunidade humoral é mediada por anticorpos. Essas substâncias conseguem se ligar de forma peculiar aos antígenos na tentativa de inativá-los, diretamente ou por intermédios de outros componentes do sistema imune. As proteínas com atividade de anticorpos são chamadas de imunoglobulinas (Ig) e possuem cinco classes: IgA, IgD, IgE, IgM, IgG. As principais ações dos anticorpos são: a neutralização de toxinas, reconhecimento de antígenos, destruição celular e fagocitose auxiliada pelo sistema complemento (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

A imunidade celular, por sua vez, utiliza como mecanismos de defesa os linfócitos T ou células T. Como linfócitos, estas células surgem de células tronco hematopoiéticas na medula celular e depois são subclassificadas pelo local em que terminam de se diferenciar. Células T desenvolvem-se no timo, enquanto células B na medula óssea. Os linfócitos T, se apresentam em duas classes principais. Uma se diferencia, quando ativadas, em células T CD8⁺ ou citotóxicas, que matam as células infectadas, ao passo que a outra classe de células T, chamadas de T CD4⁺ ou auxiliares, contribuindo na ativação de outras células, como os linfócitos B e os macrófagos, além de coordenar a resposta imunitária (KENNEDY; DIXIT, 2015).

3.5. Fuga do sistema imunológico inato



O sistema imunológico inato fornece a primeira linha de defesa contra microrganismos invasores, induzindo uma variedade de respostas inflamatórias e antimicrobianas. Não é surpreendente que *Salmonella* tenha desenvolvido estratégias para superar e se adaptar a um ambiente inflamatório. As células epiteliais intestinais são uma barreira celular primária do intestino e críticas para a absorção de nutrientes (BROZ et al., 2012). As células epiteliais formam uma barreira epitelial física intacta contínua com junções estreitas (TJs) intercaladas entre cada célula. *Salmonella* pode interromper a estrutura dos TJs através dos efetores secretados pelo SPI-1, resultando em um aumento da permeabilidade aos antígenos luminais, degradando a função de barreira da mucosa (BOYLE et al., 2006). A microflora intestinal desempenha um papel crucial na defesa do hospedeiro e os probióticos orais mostraram aumentar a atividade antimicrobiana intestinal e as células paneth, que são as principais células intestinais responsáveis pela produção de peptídeo antimicrobiano imunorreativo (AMP) (CAZORLA et al., 2018). Este peptídeo ajuda a estabilizar a barreira intestinal, ao mesmo tempo que promove a estabilidade da flora microbiana intestinal. A JH-3 (um análogo de hemoglobina P3 péptido), como os novos PAMs, foram encontrados recentemente para ter um efeito inibidor evidente sobre *S. Typhimurium* (ZHANG et al., 2019; WANG et al., 2019).

No entanto, a presença de AMPs do hospedeiro ativa o PbgA que é necessário para manter o sistema PhoPQ de *S. Typhimurium*, promovendo a remodelação da membrana externa e resistência aos AMPs imunes inatos (FAN et al., 2020). A transição da *Salmonella*, através do epitélio intestinal pelas células M é importante para a indução de respostas imunes eficientes aos antígenos da mucosa nas placas de Peyer (GAYET et al., 2017). As células M funcionam como células de amostragem de antígeno, transportando seletivamente antígenos de *Salmonella* e entregando-os aos tecidos linfóides subjacentes, onde as respostas imunes protetoras são iniciadas (MABBOTT et al., 2013). Paradoxalmente, *Salmonella* explora células M como uma rota para a invasão do hospedeiro. Ambos *S. Typhi* e *S. Typhimurium*, seletivamente alveja e invade células M através do SPI-1 (ZHAO et al., 2001).

Durante a invasão da *Salmonella* nas células hospedeiras, seus padrões moleculares associados à patógenos de superfície (PAMPs) são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões de células hospedeiras (PRRs). Os PAMPs, que são expressos significativamente por *Salmonella* incluem: lipoproteína, fibrilas amilóides curli, lipopolissacarídeo (LPS), flagelina e DNA CpG, que são reconhecidos por PRRs. Além de identificar os PAMPs, os PRRs também podem reconhecer os “padrões moleculares associados ao perigo” (DAMPs). Durante uma infecção invasiva por *Salmonella*, as respostas imunes



inatas são iniciadas por PAMPs e DAMPs, levando à ativação e recrutamento de neutrófilos e macrófagos (WANG et al., 2016).

Os PRRs extensivamente estudados incluem os receptores Toll-like (TLRs) e os receptores NOD-like (NLRs) (LIM et al., 2013; ELINAV et al., 2011; KANNEGANTI et al., 2007). Os TLRs reconhecem *Salmonella* na superfície celular e nos endossomos, enquanto os NLRs, detectam componentes de *Salmonella* no citosol. Em um estágio inicial da infecção por *Salmonella*, o reconhecimento de ligantes por TLRs aumenta a atividade bactericida de macrófagos de tecidos locais, induz a maturação e migração de células dendríticas e inicia a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias (TAM et al., 2008). Fibrilas amilóides Curli são reconhecidas pelo complexo de heterodímero TLR2 / TLR1. Foi demonstrado que a incapacidade de produzir fibrilas curli reduzirá significativamente a capacidade das células HeLa de responder à estimulação com *S. Typhimurium* (TUKEL et al., 2010). Além disso, as células epiteliais aumentam a função através da barreira reconhecendo *S. Typhimurium* no intestino pela ativação da via TLR2 / fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (OPPONG et al., 2013). Além disso, a *Salmonella* intacta contém triacil-lipoproteínas que também estimulam as respostas através do receptor TLR2 (VAN BERGENHENEGOUWEN et al., 2016). O TLR4 reconhece diretamente o LPS, um dos principais componentes da *Salmonella*, a membrana externa, promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de células fagocíticas (RATHINAM et al., 2019; MIKOLAJCZYK et al., 2018; SHAO e ROWLAND, 1985; AVRAHAM et al., 2015). *S. Typhimurium* usa o sistema PbgA e PmrA / PmrB para influenciar a montagem de LPS e conduzir respostas de IFN tipo I de hospedeiro variável para sua sobrevivência em vários nichos ecológicos (CIAN et al., 2019; CHEN e GROISMAN, 2013). A flagelina e a sequência CpG não metilada no DNA de *Salmonella* são facilmente reconhecidas por TLR5 (ZENG et al., 2003) e TLR9 (LAHIRI et al., 2010; TURSI e TUKE, 2010), respectivamente. Após a ligação do ligante, os TLRs envolvem os adaptadores de sinalização MyD88 e TRIF, que são recrutados no domínio C-terminal dos TLRs. Esse recrutamento inicia a sinalização a jusante e subsequentemente, induz as células hospedeiras a produzirem fatores inflamatórios (interleucina-8, interleucina-10, interferon- α e outros), causando uma infiltração de neutrófilos no local da infecção e assim, produzindo uma resposta inflamatória (YAMAMOTO, TAKEDA, 2010).

No entanto, foi demonstrado que *S. Typhi* pode prevenir o recrutamento de neutrófilos na mucosa intestinal, mascarando seus antígenos de superfície com SPI-7 e interferindo com TLRs (RAFFATELLU et al., 2006; WILSON et al., 2008). Além disso, uma proteína reguladora codificada por SPI-7 TviA pode reduzir as respostas inflamatórias mediadas por



TLR5, controlando a expressão da cápsula e o movimento flagelar (TRAN et al., 2010; WINTER et al., 2010). Essas evidências indicam que os genes codificadores do locus SPI-7 em *S. Typhi*, são necessários para escapar das reações inflamatórias do hospedeiro. Cápsulas em *S. Typhimurium* é envolvido em torno de LPS, o que também impede a resposta inflamatória induzida pelo reconhecimento de TLR4, mesmo que os TLRs identifiquem com sucesso os PAMPs, as proteínas codificadas por *Salmonella* SPI-2, ou seja, SseL, SpvD, PipA, GogA, GtgA, SpvC, podem inibir o fator nuclear kappa beta (NF- κ B), quinase regulada por sinal extracelular (Erk), e ativação da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK), suprimindo assim respostas transcripcionais que levam à inflamação (ROLHION et al., 2016; MAZURKIEWICZ et al., 2008; LI et al., 2007).

Além disso, *Salmonella* pode desencadear sua própria fagocitose por macrófagos (ALPUCHE-ARANDA et al., 1994; CIRILLO et al., 1998; GROISMAN, 2001; THOMPSON et al., 2011) e tornar-se encapsulada em SCV (Vacúolos contendo *Salmonella*). Os efetores SipA, SseJ, SopE2 e SopB, são necessários para a biogênese e a localização correta de SCV. O SipA fornece continuidade funcional entre a entrada bacteriana forçada e o nicho de replicação intracelular, iniciando o SCV, e a localização do SseJ mantém a integridade da membrana e a estabilidade do SCV. SopB é essencial para a proliferação citosólica eficiente de *Salmonella* (KLEIN et al., 2017). Uma vez que *Salmonella* se estabelece dentro do SCV, fica oculta de muitos mecanismos de detecção extracelular. SseF e SseG ancoram SCV no complexo de Golgi e permanecem nesta região durante as primeiras rodadas de replicação bacteriana, formando uma microcolônia agrupada de vacúolos (YU et al., 2016).

No entanto, os macrófagos desenvolveram NLRs que podem reconhecer a presença de PAMPs no citosol. Após aderir ao ligante, os NLRs iniciam diferentes cascatas de sinalização. NOD1 e NOD2 interagem com uma proteína adaptadora comum chamada proteína de interação com o receptor 2 (RIP2) para mediar uma eliminação eficiente de *Salmonella* do tecido da mucosa (KEESTRA et al., 2011; GEDDES et al., 2010). A montagem do inflamassoma geralmente é desencadeada pelos NLRs citosólicos que detectam sinais perigosos. Consiste em NLRs, as proteínas adaptadoras do tipo speck associada ao apoptose contendo um CARD (ASC) e as moléculas efetoras caspase-1, resultando na secreção dependente de caspase de citocinas pró-inflamatórias maduras IL-1 β , IL-18 e apoptose (SCHRODER e TSCHOPP, 2010; FERRAND e FERRERO, 2013).

O NLR apoptose proteína inibidora (NAIP2) e NAIP humana pode reconhecer o *S. Typhimurium* T3SS componente vareta interna PrgJ, e Naip5 pode reconhecer o domínio D da flagelina de *S. Typhimurium* para induzir a fosforilação da proteína 4 contendo o domínio



CARD da família NLR (NLRC4) e a ativação da caspase-1 (REYS RUIZ et al., 2017; MATUSIAK et al., 2015; QU et al., 2012). A lise do SCV libera bactéria no citosol do macrófago, onde é detectada pelo inflamassoma não canônico e eventualmente, induz a morte apoptótica da célula hospedeira (KAYAGAKI et al., 2013; MEUNIER et al., 2014). No entanto, o T3SS2 mediado pelo SPI-2 secreta efetores no citoplasma, e esses efetores protegem contra os fatores ambientais prejudiciais, regulando os vacúolos e as reações bioquímicas intracelulares para facilitar a sobrevivência e replicação de *Salmonella* em SCV. Estudos demonstraram que a morte de macrófagos humanos e a produção de IL-1 β são induzidas por *S.Typhimurium* SPI-1, mas suprimido por SPI-2. O SPI-2 suporta a infecção ativa de macrófagos humanos impulsionada pelo SPI-1 e a sobrevivência bacteriana intra-macrófago (BIERSCHENK et al., 2019).

Outra razão potencial pela qual *Salmonella* induz sua própria fagocitose por macrófagos. Outro fator é a capacidade limitada de resistir aos efeitos bactericidas mediados por neutrófilos. Nesse contexto, os lisossomos nas células fagocíticas contêm uma variedade de hidrolases para combater bactérias, evitar a degradação da lisozima, sendo uma estratégia importante para a sobrevivência das bactérias no meio intracelular. Foi relatado que o SCV pode se fundir com os lisossomos. Curiosamente, um efector de *Salmonella* SifA, que é necessário para manter a membrana do SCV, tem a capacidade de reduzir a atividade da enzima lisossomal. Além de SifA, a *Salmonella* também usa SopD2 para interferir com o tráfego de endossomo para lisossoma. Portanto, a fim de matar com eficiência os patógenos em SCV, as células hospedeiras são necessárias para gerar um ambiente bactericida mais forte (DRECKTRAH et al., 2007; OH et al., 1996).

A explosão oxidativa catalisada por nicotinamida, adenina, dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase é induzida por células fagocíticas para produzir um grande número de intermediários reativos de oxigênio (ROI), como O₂⁻ e H₂O₂, que são convertidos em um forte oxidante ácido hipoclorico e desse modo matar rapidamente a *Salmonella* (JANTSCH et al., 2011). No entanto, *Salmonella* depende de efetores SPI-2, ou seja, SseB, SsrA, SsaJ e Ssav para prevenir uma interação da subunidade NADPH oxidase Cytb558 com SCV para evitar a explosão oxidativa (VAZQUEZ-TORRES et al., 2000). Além disso, a *Salmonella* pode resistir ao efeito de morte oxidativa da ROI usando catalase, proteínas antioxidantes e superóxido dismutase (FANG, 2011).

Os intermediários reativos de nitrogênio (RNI), incluem óxido nítrico e seus derivados, como compostos de nitrososulfur, peróxido de nitrogênio, etc. Os intermediários reativos de nitrogênio também podem matar *Salmonella* por meio de vários mecanismos, como causar



danos ao DNA, prevenir a transcrição de SPI-2 e inibir a reação de regulação da tolerância ao ácido PhoP / PhoQ (Bourret et al., 2009). No entanto, a *Salmonella* também possui o sistema operacional NO2 e nitrato redutase para proteção contra danos RNI (HENARD et al., 2011).

Os macrófagos fornecem um refúgio seguro para a *Salmonella*, para sua sobrevivência e proliferação. No entanto, quando os nutrientes nas células hospedeiras se esgotam, a *Salmonella* é forçada a induzir a morte da célula hospedeira e procurar um novo hospedeiro. A *Salmonella* medeia a morte de macrófagos por meio de dois mecanismos (VAN DER VELDEN et al., 2011). Um desses mecanismos, envolve a rápida indução da morte de macrófagos. *Salmonella* que expressa o SPI-1 T3SS desencadeia rapidamente a apoptose, dependente de caspase-1 de macrófagos infectados (FINK; COOKSON, 2007; BRENNAN; COOKSON, 2000). Macrófagos derivados da medula óssea, sofrem lise dentro de 1 hora após a infecção (MIAO, 2006). Esta rápida ativação da morte celular programada de macrófagos depende da proteína SipB codificada pelo SPI-1, da flagelina bacteriana e da maquinaria de exportação T3SS1 (FRANCHI et al., 2006)

No entanto, o outro mecanismo independente do SPI-1 é caracterizado por uma indução retardada de apoptose para matar macrófagos infectados em até 18 horas após a infecção. Um T3SS2 funcional e OmpR (regulador ancestral envolvido na expressão do operon *ssrAB* localizado no SPI-2), são necessários para a indução retardada da apoptose e permitem que a *Salmonella* se espalhe intracelular dentro de corpos apoptóticos (MONACK et al., 2001; YGBERG et al., 2006).

Além disso, estudos anteriores indicaram que as ativações rápida e retardada da morte programada de células de macrófagos são independentes uma da outra, uma vez que as mutações no SPI-1 não afetam a indução retardada da apoptose e as mutações no SPI-2, não afetam a rápida indução de apoptose. Os macrófagos mortos ou moribundos contendo *Salmonella* são engolfados por outros macrófagos recrutados no local da infecção, e esses macrófagos podem servir novamente como um refúgio seguro para a sobrevivência de *Salmonella*, evitando as defesas do hospedeiro extracelular (NAVARRE; ZYCHLINNSKY, 2000). Além disso, estudos revelaram que existem subpopulações de *Salmonella* vacuolar e citosólica (KNODLER, 2015). *Salmonella* vacuolar são T3SS2-induzido, enquanto que citosólica são induzidas por T3SS1. A liberação de bactérias do SCV, leva à sua reprogramação transcricional e uma replicação robusta no citosol, que excede sua taxa de replicação no SCV. No entanto, a permissividade da sobrevivência e replicação de *Salmonella* após a lise do vacúolo depende do tipo de célula (KNODLER et al., 2010).

3.6 Fuga de respostas imunológicas adaptativas



Como as células apresentadoras de antígeno, macrófagos e células dendríticas (DCs) podem reconhecer diretamente os PAMPs em bactérias e apresentar os antígenos bacterianos às células T e iniciar a proliferação e diferenciação de células T virgens em células T efetoras, desempenhando um papel importante na adaptação resposta imunológica contra as bactérias invasoras. A interferência com essas funções, pode aumentar as chances de sobrevivência e invasão de bactérias nos hospedeiros. Portanto, parece que a manipulação da capacidade de apresentar o antígeno às células apresentadoras de antígeno, é outra estratégia importante dos patógenos para suprimir e escapar das respostas imunes do hospedeiro (CHEMINAY et al., 2015). SseI demonstrou bloquear a migração de DCs para os linfócitos (BRINK et al., 2018). Além disso, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) desempenha um papel importante no combate à *Salmonella* durante os estágios finais da infecção (HORMAECH et al., 1985; NAUCIEL et al., 1988).

Foi demonstrado que em células humanas que abrigam *Salmonella* intracelular, SifA codificado por SPI-2 é responsável por interferir na expressão da superfície celular do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II) e, assim, fornece à *Salmonella* um mecanismo específico para evitar ou atrasar o sistema imunológico adaptativo da resposta ao hospedeiro (MITCHELL et al., 2004). SteD codificado por SPI-2 com seu acompanhante SrcA, pode forçar uma ubiquitinação inadequada de MHC II para suprimir a ativação de células T (BAYER-SANTOS et al., 2016; GODLEE et al., 2019).

Uma vez que as células T são ativadas durante a infecção, a maioria das células T CD4⁺ e CD8⁺ adquiriram um fenótipo ativado e uma fração inesperadamente grande dessas populações de células T, secretou IFN- γ para inibir a replicação bacteriana (MONACK et al., 2004; PIE et al., 1996; NAUCIEL et al., 1992; MASTROENI et al., 1998). A IL-12 foi identificada como o principal indutor de IFN- γ . Curiosamente, as pessoas sem o receptor de IL-12, são mais suscetíveis à infecção por *Salmonella* (MACLENNAN et al., 2004; STARETZ-HAHAM et al., 2013). TNF- α também controla níveis de replicação de *S. Typhimurium* em hospedeiros infectados persistentemente. Apesar de uma ativação profunda de ambas as populações CD4⁺ e CD8⁺, a expansão de qualquer população de células T foi marginal (MITRUCKER et al., 2002). Apenas uma expansão moderada (duas a três vezes) dessas populações de células T, foi observada ao longo de várias semanas de infecção. A *Salmonella* induz a expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) por SPI-2 para inibir a proliferação e diferenciação de células T. Além disso, em modelos de camundongos, a infecção por *S. Typhimurium* resultou em imunossupressão, aumentando a produção de IL-10 e óxido nítrico



(NO) com atividade imunossupressora (EISENSTEIN et al., 1994; PIE et al., 1997; MACFARLANE et al., 1999).

Ambos os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e as respostas imunes humorais são necessários para controlar a infecção por *Salmonella* (NAUCIEL et al., 1990; MITTRUCKER et al., 1999; MEI et al., 2017; WAHID et al., 2016; MASTROENI et al., 1992; MITTRUCKER et al., 2000; PEREZ-SHIBAYAMA et al., 2014). Foi demonstrado que camundongos continuamente infectados com *Salmonella* têm títulos de anticorpos mais elevados, incluindo IgA, IgM e IgG (KANTELE et al., 1986), indicando que as células B também desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro. Isso pode representar uma mudança deliberada de respostas Th1 / Th17 para Th2 (TANG et al., 2018). Além disso, as respostas imunes adaptativas também fornecem um feedback positivo para o sistema imune inato. Esse feedback é mediado pela síntese de citocinas, levando a um aumento do número e ativação de células efetoras e subsequentemente, produzindo uma resposta antimicrobiana aumentada (BELKAID; HARRISON, 2017).

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 7°. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

Adams, D.A.; Thomas, K.R.; Jajosky, R.A.; Foster, L.; Sharp, P.; Onweh, D.H.; Schley, A.W. Summary of Notifiable Infectious Diseases and Conditions—United States, 2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* V. 63, p: 1–152. 2016

Admassu, D.; Egata, G.; Teklemariam, Z. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi among febrile patients at Karamara Hospital, Jigjiga, eastern Ethiopia. *SAGE Open Med.* V.7. 2019.

Ahmed, H.A.; El-Hofy, F.I.; Shafik, S.M.; Abdelrahman, M.A.; Elsaid, G.A. Characterization of Virulence-Associated Genes, Antimicrobial Resistance Genes, and Class 1 Integrons in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium Isolates from Chicken Meat and Humans in Egypt. *Foodborne Pathog. Dis.* V. 13, p:281–288. 2016.



Alpuche-Aranda, C.M.; Racoosin, E.L.; Swanson, J.A.; Miller, S.I. Salmonella stimulate macrophage macropinocytosis and persist within spacious phagosomes. **J. Exp. Med.** v. 179, p: 601–608. 1994.

Amuasi, J.H.; May, J. Non-typhoidal salmonella: Invasive, lethal, and on the loose. **Lancet Infect. Dis.** V. 19, p: 1267–1269. 2019.

Avraham, R.; Haseley, N.; Brown, D.; Penaranda, C.; Jijon, H.B.; Trombetta, J.J.; Satija, R. Pathogen Cell-to-Cell Variability Drives Heterogeneity in Host Immune Responses. **Cell.** V. 162, p: 1309–1321. 2015.

Balasubramanian, R.; Im, J.; Lee, J.-S.; Jeon, H.J.; Mogeni, O.D.; Kim, J.H.; Rakotozandrindrainy, R. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal infections. **Hum. Vaccines Immunother.** V. 15, p:1421–1426. 2019.

Barlag, B.; Hensel, M. The giant adhesin SiiE of *Salmonella enterica*. **Molecules.** V. 20, p: 1134–1150. 2015.

Bayer-Santos, E.; Durkin, C.H.; Rigano, L.A.; Kupz, A.; Alix, E.; Cerny, O.; Jennings, E. The *Salmonella* Effector SteD Mediates MARCH8-Dependent Ubiquitination of MHC II Molecules and Inhibits T cell Activation. **Cell Host Microbe.** V. 20, p: 584–595. 2016.

Belkaid, Y.; Harrison, O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. **Immunity.** V. 46, p: 562–576. 2017.

Bierschenk, D.; Monteleone, M.; Moghaddas, F.; Baker, P.J.; Masters, S.L.; Boucher, D.; Schroder, K. The *Salmonella* pathogenicity island-2 subverts human NLRP3 and NLRC4 inflammasome responses. **J. Leukoc. Biol.** V. 105, p: 401–410. 2019.

Blanc-Potard, A.B.; Groisman, E.A. The *Salmonella* selC locus contains a pathogenicity island mediating intramacrophage survival. **EMBO J.** v. 16, p: 5376–5385. 1997.

Blanc-Potard, A.B.; Solomon, F.; Kayser, J.; Groisman, E.A. The SPI-pathogenicity island of *Salmonella enterica*. **J. Bacteriol.** V. 181, p: 998–1004. 1999.

Blondel, C.J.; Jimenez, J.C.; Contreras, I.; Santiviago, C.A. Comparative genomic analysis uncovers 3 novel loci encoding type six secretion systems differentially distributed in *Salmonella* serotypes. **BMC Genom.** V. 10, n. 354. 2009.

Bogomolnaya, L.M.; Santiviago, C.A.; Yang, H.J.; Baumler, A.J.; Andrews-Polymenis, H.L. ‘Form variation’ of the O12 antigen is critical for persistence of *Salmonella* Typhimurium in the murine intestine. **Mol. Microbiol.** v. 70, p: 1105–1119. 2008.

Bourret, T.J.; Song, M.; Vazquez-Torres, A. Codependent and independent effects of nitric oxide-mediated suppression of PhoPQ and *Salmonella* pathogenicity island 2 on intracellular *Salmonella enterica* serovar typhimurium survival. **Infect. Immun.** v. 77, p: 5107–5115. 2009.

Boyle, E.C.; Brown, N.F.; Finlay, B.B. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium effectors SopB, SopE, SopE2 and SipA disrupt tight junction structure and function. **Cell. Microbiol.** v. 8, p: 1946–1957. 2006.

Brennan, M.A.; Cookson, B.T. *Salmonella* induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. **Mol. Microbiol.** v. 38, p: 31–40. 2000.



Brink, T.; Leiss, V.; Siegert, P.; Jehle, D.; Ebner, J.K.; Schwan, C.; Shymanets, A. Salmonella Typhimurium effector SseI inhibits chemotaxis and increases host cell survival by deamidation of heterotrimeric Gi proteins. **PLoS Pathog.** v. 14, e 1007248. 2018.

Broz, P.; Ohlson, M.B.; Monack, D.M. Innate immune response to Salmonella typhimurium, a model enteric pathogen. **Gut Microbes.** v. 3, p: 62–70. 2012.

Brumell, J.H.; Rosenberger, C.M.; Gotto, G.T.; Marcus, S.L.; Finlay, B.B. SifA permits survival and replication of Salmonella typhimurium in murine macrophages. **Cell. Microbiol.** v. 3, p: 75–84. 2001.

Buckner, M.M.; Croxen, M.A.; Arena, E.T.; Finlay, B.B. A comprehensive study of the contribution of Salmonella enterica serovar Typhimurium SPI2 effectors to bacterial colonization, survival, and replication in typhoid fever, macrophage, and epithelial cell infection models. **Virulence.** v, 2, p: 208–216. 2011.

Bueno, S.M.; Santiviago, C.A.; Murillo, A.A.; Fuentes, J.A.; Trombert, A.N.; Rodas, P.I.; Youderian, P. Precise excision of the large pathogenicity island, SPI7, in Salmonella enterica serovar Typhi. **J. Bacteriol.** v. 186, p: 3202–3213. 2004.

Bumann, D.; Schothorst, J. Intracellular Salmonella metabolism. **Cell. Microbiol.** v. 19. 2017.

Cao, G.; Allard, M.; Strain, E.; Stones, R.; Zhao, S.; Brown, E.; Meng, J. Genetic diversity of Salmonella pathogenicity islands SPI-5 and SPI-6 in Salmonella Newport. **Foodborne Pathog. Dis.** v. 11, p: 798–807. 2014.

Carden, S.E.; Walker, G.T.; Honeycutt, J.; Lugo, K.; Pham, T.; Jacobson, A.; Bouley, D. Pseudogenization of the Secreted Effector Gene sseI Confers Rapid Systemic Dissemination of S. Typhimurium ST313 within Migratory Dendritic Cells. **Cell Host Microbe.** v. 21, p: 182–194. 2017.

Cardenal-Munoz, E.; Gutierrez, G.; Ramos-Morales, F. Global impact of Salmonella type III secretion effector SteA on host cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 449, p: 419–424. 2014.

Carroll, L.M.; Gaballa, A.; Guldemann, C.; Sullivan, G.; Henderson, L.O.; Wiedmann, M. Identification of Novel Mobilized Colistin Resistance Gene mcr-9 in a Multidrug-Resistant, Colistin-Susceptible Salmonella enterica Serotype Typhimurium Isolate. **MBio.** v. 10. 2019.

Cazorla, S.I.; Maldonado-Galdeano, C.; Weill, R.; De Paula, J.; Perdigon, G.D.V. Oral Administration of Probiotics Increases Paneth Cells and Intestinal Antimicrobial Activity. **Front. Microbiol.** V. 9, n. 736. 2018.

Chatterjee, S.; Chaudhury, S.; McShan, A.C.; Kaur, K.; De Guzman, R.N. Structure and biophysics of type III secretion in bacteria. **Biochemistry.** v. 52, p: 2508–2517. 2013.

Cheminay, C.; Mohlenbrink, A.; Hensel, M. Intracellular Salmonella inhibit antigen presentation by dendritic cells. **J. Immunol.** v. 174, p: 2892–2899. 2005.

Chen, H.D.; Groisman, E.A. The biology of the PmrA/PmrB two-component system: The major regulator of lipopolysaccharide modifications. **Annu. Rev. Microbiol.** v. 67. 2013.



Chen, H.M.; Wang, Y.; Su, L.H.; Chiu, C.H. Nontyphoid salmonella infection: Microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. **Pediatr. Neonatol.** v. 54, p: 147–152. 2013.

Cian, M.B.; Giordano, N.P.; Masilamani, R.; Minor, K.E.; Dalebroux, Z.D. Salmonella enterica Serovar Typhimurium Uses PbgA/YejM To Regulate Lipopolysaccharide Assembly during Bacteremia. **Infect. Immun.** V. 88. 2019.

Cirillo, D.M.; Valdivia, R.H.; Monack, D.M.; Falkow, S. Macrophage-dependent induction of the Salmonella pathogenicity island 2 type III secretion system and its role in intracellular survival. **Mol. Microbiol.** V. 30, p: 175–188. 1998.

Coburn, B.; Grassl, G.A.; Finlay, B.B. Salmonella, the host and disease: A brief review. **Immunol. Cell Biol.** v. 85, p: 112–118. 2007.

Crump, J.A.; Sjölund-Karlsson, M.; Gordon, M.A.; Parry, C.M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. **Clin. Microbiol. Rev.** V. 28, p: 901–937. 2015.

De Abrew Abeysundara, P.; Dhowlaghar, N.; Nannapaneni, R.; Schilling, M.W.; Mahmoud, B.; Sharma, C.S.; Ma, D.P. Salmonella enterica growth and biofilm formation in flesh and peel cantaloupe extracts on four food-contact surfaces. **Int. J. Food Microbiol.** V. 280, p: 17–26. 2018.

Dhowlaghar, N.; Bansal, M.; Schilling, M.W.; Nannapaneni, R. Scanning electron microscopy of Salmonella biofilms on various food-contact surfaces in catfish mucus. **Food Microbiol.** v. 74, p: 143–150. 2018.

Di Domenico, E.G.; Cavallo, I.; Pontone, M.; Toma, L.; Ensoli, F. Biofilm Producing Salmonella Typhi: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer. **Int. J. Mol. Sci.** V. 18, n. 1887. 2017.

Drecktrah, D.; Knodler, L.A.; Howe, D.; Steele-Mortimer, O. Salmonella trafficking is defined by continuous dynamic interactions with the endolysosomal system. **Traffic.** v. 8, p: 212–225. 2007.

DuPont, H.L. Clinical practice. Bacterial diarrhea. N. **Engl. J. Med.** v. 361, p: 1560–1569. 2009.

Eisenstein, T.K.; Huang, D.; Meissler, J.J., Jr.; al-Ramadi, B. Macrophage nitric oxide mediates immunosuppression in infectious inflammation. **Immunobiology.** v. 191, p: 493–502. 1994.

Elder, J.R.; Paul, N.C.; Burin, R.; Guard, J.; Shah, D.H. Genomic organization and role of SPI-13 in nutritional fitness of Salmonella. **Int. J. Med. Microbiol.** V. 308, p: 1043–1052. 2018.

Elinav, E.; Strowig, T.; Henao-Mejia, J.; Flavell, R.A. Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins. **Immunity** v. 34, p: 665–679. 2011.

Espinoza, R.A.; Silva-Valenzuela, C.A.; Amaya, F.A.; Urrutia, I.M.; Contreras, I.; Santiviago, C.A. Differential roles for pathogenicity islands SPI-13 and SPI-8 in the interaction of Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhi with murine and human macrophages. **Biol. Res.** v. 50, n. 5. 2017.



Eswarappa, S.M.; Negi, V.D.; Chakraborty, S.; Chandrasekhar Sagar, B.K.; Chakravortty, D. Division of the Salmonella-containing vacuole and depletion of acidic lysosomes in Salmonella-infected host cells are novel strategies of Salmonella enterica to avoid lysosomes. **Infect. Immun.** v. 78, p: 68–79. 2010.

Fan, J.; Petersen, E.M.; Hinds, T.R.; Zheng, N.; Miller, S.I. Structure of an Inner Membrane Protein Required for PhoPQ-Regulated Increases in Outer Membrane Cardiolipin. **MBio.** v. 11. 2020.

Fang, F.C. Antimicrobial actions of reactive oxygen species. **MBio.** v. 2. 011.

Faucher, S.P.; Forest, C.; Beland, M.; Daigle, F. A novel PhoP-regulated locus encoding the cytolysin ClyA and the secreted invasin TaiA of Salmonella enterica serovar Typhi is involved in virulence. **Microbiology.** v. 155, p: 477–488. 2009.

Faucher, S.P.; Viau, C.; Gros, P.P.; Daigle, F.; Le Moual, H. The prpZ gene cluster encoding eukaryotic-type Ser/Thr protein kinases and phosphatases is repressed by oxidative stress and involved in Salmonella enterica serovar Typhi survival in human macrophages. **FEMS Microbiol. Lett.** v. 281, p: 160–166. 2008.

Feasey, N.A.; Dougan, G.; Kingsley, R.A.; Heyderman, R.S.; Gordon, M.A. Invasive non-typhoidal salmonella disease: An emerging and neglected tropical disease in Africa. **Lancet.** v. 379, p: 2489–2499. 2012.

Feng, Y.; Lin, E.; Zou, S.; Chen, C.-L.; Chiu, C.-H. Complete genome sequence of Salmonella enterica serovar Sendai shows H antigen convergence with S. Miami and recent divergence from S. Paratyphi A. **BMC Genom.** v. 20, n. 398. 2012.

Ferrand, J.; Ferrero, R.L. Recognition of Extracellular Bacteria by NLRs and Its Role in the Development of Adaptive Immunity. **Front. Immunol.** V. 4, n. 344. 2013.

Fink, S.L.; Cookson, B.T. Pyroptosis and host cell death responses during Salmonella infection. **Cell. Microbiol.** V. 9, p: 2562–2570. 2007.

Franchi, L.; Amer, A.; Body-Malapel, M.; Kanneganti, T.D.; Ozoren, N.; Jagirdar, R.; Inohara, N. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1beta in salmonella-infected macrophages. **Nat. Immunol.** V. 7, p: 576–582. 2006.

Galan, J.E. Molecular genetic bases of Salmonella entry into host cells. **Mol. Microbiol.** v. 20, p: 263–271. 1996.

Gal-Mor, O.; Boyle, E.C.; Grassl, G.A. Same species, different diseases: How and why typhoidal and non-typhoidal Salmonella enterica serovars differ. **Front. Microbiol.** v. 5, n. 391. 2014.

Garmory, H.S.; Brown, K.A.; Titball, R.W. Salmonella vaccines for use in humans: Present and future perspectives. **FEMS Microbiol. Rev.** v. 26, p: 339–353. 2002.

Gayet, R.; Bioley, G.; Rochereau, N.; Paul, S.; Corthesy, B. Vaccination against Salmonella Infection: The Mucosal Way. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.** V. 81. 2017.



Geddes, K.; Rubino, S.; Streutker, C.; Cho, J.H.; Magalhaes, J.G.; Le Bourhis, L.; Selvanantham, T. Nod1 and Nod2 regulation of inflammation in the Salmonella colitis model. **Infect. Immun.** V. 78, p: 5107–5115. 2010.

Gerlach, R.G.; Claudio, N.; Rohde, M.; Jackel, D.; Wagner, C.; Hensel, M. Cooperation of Salmonella pathogenicity islands 1 and 4 is required to breach epithelial barriers. **Cell. Microbiol.** v. 10, p: 2364–2376. 2008.

Gerlach, R.G.; Jackel, D.; Stecher, B.; Wagner, C.; Lupas, A.; Hardt, W.D.; Hensel, M. Salmonella Pathogenicity Island 4 encodes a giant non-fimbrial adhesin and the cognate type 1 secretion system. **Cell. Microbiol.** V. 9, p: 1834–1850. 2007.

Gilchrist, J.J.; MacLennan, C.A. Invasive Nontyphoidal Salmonella Disease in Africa. **EcoSal Plus.** v. 8. 2019.

Godlee, C.; Cerny, O.; Durkin, C.H.; Holden, D.W. SrcA is a chaperone for the Salmonella SPI-2 type three secretion system effector SteD. **Microbiology.** v. 165, p: 15–25. 2019.

Gordon, M.A. Invasive nontyphoidal Salmonella disease: Epidemiology, pathogenesis and diagnosis. **Curr. Opin. Infect. Dis.** v. 24, p: 484–489. 2011.

Gordon, M.A. Salmonella infections in immunocompromised adults. **J. Infect.** v. 56, p: 413–422. 2008.

Gordon, M.A.; Kankwatira, A.M.; Mwafulirwa, G.; Walsh, A.L.; Hopkins, M.J.; Parry, C.M.; Faragher, E.B. Invasive non-typhoid salmonellae establish systemic intracellular infection in HIV-infected adults: An emerging disease pathogenesis. **Clin. Infect. Dis.** v. 50, p: 953–962. 2010.

Groisman, E.A. The pleiotropic two-component regulatory system PhoP-PhoQ. **J. Bacteriol.** v. 183, p: 1835–1842. 2001.

Gunn, J.S.; Marshall, J.M.; Baker, S.; Dongol, S.; Charles, R.C.; Ryan, E.T. Salmonella chronic carriage: Epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. **Trends Microbiol.** v. 22, p: 648–655. 2014.

Gunn, JS; Alpuche-Aranda, CM; Loomis, WP; Belden, WJ; Miller, SI Characterization of the Salmonella typhimurium pagC / pagD chromosomal region. **J. Bacteriol.** V. 177, p: 5040–5047. 1995.

Haghjoo, E.; Galán, J.E. Salmonella typhi encodes a functional cytolethal distending toxin that is delivered into host cells by a bacterial-internalization pathway. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** V. 101, p: 4614–4619. 2004.

Haraga, A.; Ohlson, M.B.; Miller, S.I. Salmonellae interplay with host cells. **Nat. Rev. Microbiol.** V. 6, p: 53–66. 2008.

Hautefort, I.; Thompson, A.; Eriksson-Ygberg, S.; Parker, M.L.; Lucchini, S.; Danino, V.; Bongaerts, R.J. During infection of epithelial cells Salmonella enterica serovar Typhimurium undergoes a time-dependent transcriptional adaptation that results in simultaneous expression of three type 3 secretion systems. **Cell. Microbiol.** v. 10, p: 958–984. 2008.



Henard, C.A.; Vazquez-Torres, A. Nitric oxide and salmonella pathogenesis. **Front. Microbiol.** V. 2, n. 84. 2011.

Hensel, M. Salmonella pathogenicity island 2. *Mol. Microbiol.* v. 36, p: 1015–1023. 2000.

Hensel, M.; Shea, J.E.; Waterman, S.R.; Mundy, R.; Nikolaus, T.; Banks, G.; Vazquez-Torres, A. Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of Salmonella pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages. **Mol. Microbiol.** v. 30, p: 163–174. 1998.

Hirvas, L.; Koski, P.; Vaara, M. Identification and sequence analysis of the gene mutated in the conditionally lethal outer membrane permeability mutant SS-C of Salmonella typhimurium. **EMBO J.** v. 10, p: 1017–1023. 1991.

Hirvas, L.; Koski, P.; Vaara, M. Primary structure and expression of the Ssc-protein of Salmonella typhimurium. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 173, p: 53–59. 1990.

Holt, K.E.; Phan, M.D.; Baker, S.; Duy, P.T.; Nga, T.V.T.; Nair, S.; Turner, A.K. Emergence of a globally dominant IncHI1 plasmid type associated with multiple drug resistant typhoid. **PLoS Negl. Trop. Dis.** V. 5, e1245. 2011.

Hopkins, K.L.; Arnold, C.; Threlfall, E.J. Rapid detection of gyrA and parC mutations in quinolone-resistant Salmonella enterica using Pyrosequencing technology. **J. Microbiol. Methods.** v. 68, p: 163–171. 2007.

Hormaeche, C.E.; Harrington, K.A.; Joysey, H.S. Natural resistance to salmonellae in mice: Control by genes within the major histocompatibility complex. **J. Infect. Dis.** v. 152, p: 1050–1056. 1985.

Jajere, S.M. A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. **Vet. World.** v. 12, p: 504–521. 2019.

Janakiraman, A.; Slauch, J.M. The putative iron transport system SitABCD encoded on SPI1 is required for full virulence of Salmonella typhimurium. **Mol. Microbiol.** V. 35, p: 1146–1155. 2000.

Jantsch, J.; Chikkaballi, D.; Hensel, M. Cellular aspects of immunity to intracellular Salmonella enterica. **Immunol. Rev.** v. 240, p: 185–195. 2011.

Jepson, M.A.; Clark, M.A. The role of M cells in Salmonella infection. **Microbes Infect.** v. 3, p: 1183–1190. 2001.

Jiang, L.; Feng, L.; Yang, B.; Zhang, W.; Wang, P.; Jiang, X.; Wang, L. Signal transduction pathway mediated by the novel regulator LoiA for low oxygen tension induced Salmonella Typhimurium invasion. **PLoS Pathog.** v. 13, e1006429. 2017.

Jofre, M.R.; Rodriguez, L.M.; Villagra, N.A.; Hidalgo, A.A.; Mora, G.C.; Fuentes, J.A. RpoS integrates CRP, Fis, and PhoP signaling pathways to control Salmonella Typhi hlyE expression. **BMC Microbiol.** v. 14, n. 139. 2014.

Johnson, R.; Mylona, E.; Frankel, G. Typhoidal Salmonella: Distinctive virulence factors and pathogenesis. **Cell. Microbiol.** v. 20, e 12939. 2018.



Jones, B.D.; Falkow, S. Salmonellosis: Host immune responses and bacterial virulence determinants. *Annu. Rev. Immunol.* v. 14, p: 533–561. 1996.

Jones, T.F.; Ingram, L.A.; Cieslak, P.R.; Vugia, D.J.; Tobin-D'Angelo, M.; Hurd, S.; Medus, C. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. *J. Infect. Dis.* v. 198, p: 109–114. 2008.

Jorge, J.F.; Costa, A.B.; Rodrigues, J.L.; Girao, E.S.; Luiz, R.S.; Sousa, A.Q.; Moore, S.R. Salmonella typhi liver abscess overlying a metastatic melanoma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v. 90, p: 716–718. 2014.

Kanneganti, T.D.; Lamkanfi, M.; Nunez, G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity.* v. 27, p: 549–559. 2007.

Kantele, A.; Arvilommi, H.; Jokinen, I. Specific immunoglobulin-secreting human blood cells after peroral vaccination against Salmonella typhi. *J. Infect. Dis.* v. 153, p: 1126–1131. 1986.

Kayagaki, N.; Wong, M.T.; Stowe, I.B.; Ramani, S.R.; Gonzalez, L.C.; Akashi-Takamura, S.; Miyake, K. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science.* v. 341, p: 1246–1249. 2013.

Keestra, A.M.; Winter, M.G.; Klein-Douwel, D.; Xavier, M.N.; Winter, S.E.; Kim, A.; Tsolis, R.M. A Salmonella virulence factor activates the NOD1/NOD2 signaling pathway. *MBio.* v. 2. 2011.

KENNEDY, K.; DIXIT, T. Imunologia para anestesiolistas: imunologia básica. *Ciência Básica.* n. 1, n.1, 2015.

Kirchweiger, P.; Weiler, S.; Egerer-Sieber, C.; Blasl, A.-T.; Hoffmann, S.; Schmidt, C.; Sander, N. Structural and functional characterization of SiiA, an auxiliary protein from the SPI4-encoded type 1 secretion system from Salmonella enterica. *Mol. Microbiol.* v. 112, p: 1403–1422. 2019.

Kiss, T.; Morgan, E.; Nagy, G. Contribution of SPI-4 genes to the virulence of Salmonella enterica. *FEMS Microbiol. Lett.* v. 275, p: 153–159. 2007.

Klein, J.A.; Grenz, J.R.; Slauch, J.M. Controlled Activity of the Salmonella Invasion-Associated Injectisome Reveals Its Intracellular Role in the Cytosolic Population. *MBio.* v. 8. 2017.

Klemm, E.J.; Shakoor, S.; Page, A.J.; Qamar, F.N.; Judge, K.; Saeed, D.K.; Wong, V.K. Emergence of na Extensively Drug-Resistant Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *MBio.* v. 9. 2018.

Knodler, L.A. Salmonella enterica: Living a double life in epithelial cells. *Curr. Opin. Microbiol.* v. 23, p: 23–31. 2015.

Knodler, L.A.; Celli, J.; Hardt, W.D.; Vallance, B.A.; Yip, C.; Finlay, B.B. Salmonella effectors within a single pathogenicity island are differentially expressed and translocated by separate type III secretion systems. *Mol. Microbiol.* v. 43, p: 1089–1103. 2002.



Knodler, L.A.; Vallance, B.A.; Celli, J.; Winfree, S.; Hansen, B.; Montero, M.; Steele-Mortimer, O. Dissemination of invasive Salmonella via bacterial-induced extrusion of mucosal epithelia. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v. 107, p: 17733–17738. 2010.

Knuff, K.; Finlay, B.B. What the SIF Is Happening-The Role of Intracellular-Induced Filaments. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** v. 7, n. 335. 2017.

Kurtz, J.R.; Goggins, J.A.; McLachlan, J.B. Salmonella infection: Interplay between the bacteria and host immune system. **Immunol. Lett.** v. 190, p: 42–50. 2017.

Lahiri, A.; Lahiri, A.; Das, P.; Vani, J.; Shaila, M.S.; Chakravorty, D. TLR 9 activation in dendritic cells enhances salmonella killing and antigen presentation via involvement of the reactive oxygen species. **PLoS ONE**. v. 5, e13772. 2010.

Lee, Y.H.; Kim, S.; Helmann, J.D.; Kim, B.H.; Park, Y.K. RaoN, a small RNA encoded within Salmonella pathogenicity island-11, confers resistance to macrophage-induced stress. **Microbiology**. v. 159, p: 1366–1378. 2013.

Levine, M.M.; Robins-Browne, R.M. Factors that explain excretion of enteric pathogens by persons without diarrhea. **Clin. Infect. Dis.** v. 55, p: 303–311. 2012.

Li, H.; Li, X.; Lv, R.; Jiang, X.; Cao, H.; Du, Y.; Jiang, L. Global regulatory function of the low oxygen-induced transcriptional regulator LoiA in Salmonella Typhimurium revealed by RNA sequencing. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 503, p: 2022–2027. 2018.

Li, H.; Xu, H.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Long, C.; Li, S.; Chen, S. The phosphothreonine lyase activity of a bacterial type III effector family. **Science**. v. 315, p: 1000–1003. 2007.

Lim, K.H.; Staudt, L.M. Toll-like receptor signaling. Cold Spring Harb. **Perspect. Biol.** v. 5, a011247. 2013.

Lim, S.H.; Methé, B.A.; Knoll, B.M.; Morris, A.; Obaro, S.K. Invasive non-typhoidal Salmonella in sickle cell disease in Africa: Is increased gut permeability the missing link? **J. Transl. Med.** v. 16, n. 239. 2018.

Lin, R.; Wan, J.; Xiong, Y.; Wu, K.; Cheong, W.C.; Zhou, G.; Wang, D. A quantitative study of charge carrier dynamics in well-defined WO₃ nanowires and nanosheets: Insight into the crystal facet effect in photocatalysis. **J. Am. Chem. Soc.** 2018.

Liston, S.D.; Ovchinnikova, O.G.; Whitfield, C. Unique lipid anchor attaches Vi antigen capsule to the surface of Salmonella enterica serovar Typhi. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 113, p: 6719–6724. 2016.

Ly, K.T.; Casanova, J.E. Mechanisms of Salmonella entry into host cells. **Cell. Microbiol.** v. 9, p: 2103–2111. 2007.

Mabbott, N.A.; Donaldson, D.S.; Ohno, H.; Williams, I.R.; Mahajan, A. Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. **Mucosal Immunol.** v. 6, p: 666–677. 2013.

MacFarlane, A.S.; Schwacha, M.G.; Eisenstein, T.K. In vivo blockage of nitric oxide with aminoguanidine inhibits immunosuppression induced by an attenuated strain of Salmonella



typhimurium, potentiates Salmonella infection, and inhibits macrophage and polymorphonuclear leukocyte influx into the spleen. **Infect. Immun.** v. 67, p: 891–898. 1999.

MacLennan, C.; Fieschi, C.; Lammas, D.A.; Picard, C.; Dorman, S.E.; Sanal, O.; MacLennan, J.M. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against Salmonella in humans. **J. Infect. Dis.** v. 190, p: 1755–1757. 2004.

Marin, C.; Torres, C.; Marco-Jimenez, F.; Cerda-Cuellar, M.; Sevilla, S.; Ayats, T.; Vega, S. Supplementary feeding stations for conservation of vultures could be an important source of monophasic Salmonella typhimurium 1,4,[5],12:i. **Sci. Total Environ.** v. 636, p: 449–455. 2018.

Mastroeni, P.; Harrison, J.A.; Robinson, J.H.; Clare, S.; Khan, S.; Maskell, D.J.; Dougan, G. Interleukin-12 is required for control of the growth of attenuated aromatic-compound-dependent salmonellae in BALB/c mice: Role of gamma interferon and macrophage activation. **Infect. Immun.** v. 66, p: 4767–4776. 1998.

Mastroeni, P.; Villarreal-Ramos, B.; Hormaeche, C.E. Role of T cells, TNF alpha and IFN gamma in recall of immunity to oral challenge with virulent salmonellae in mice vaccinated with live attenuated aro-Salmonella vaccines. **Microb. Pathog.** v. 13, p: 477–491. 1992.

Matusiak, M.; Van Opdenbosch, N.; Vande Walle, L.; Sirard, J.-C.; Kanneganti, T.-D.; Lamkanfi, M. cFlagellin-induced NLRC4 phosphorylation primes the inflammasome for activation by NAIP5. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 112, p: 1541–1546. 2015.

Mazurkiewicz, P.; Thomas, J.; Thompson, J.A.; Liu, M.; Arbibe, L.; Sansonetti, P.; Holden, D.W. SpvC is a Salmonella effector with phosphothreonine lyase activity on host mitogen-activated protein kinases. **Mol. Microbiol.** v. 67, p: 1371–1383. 2008.

Mei, Y.; Zhao, L.; Liu, Y.; Gong, H.; Song, Y.; Lei, L.; Zhu, Y. Combining DNA Vaccine and AIDA-1 in Attenuated Salmonella Activates Tumor-Specific CD4(+) and CD8(+) T-cell Responses. **Cancer Immunol. Res.** v. 5, p: 503–514. 2017.

Meunier, E.; Dick, M.S.; Dreier, R.F.; Schurmann, N.; Kenzelmann Broz, D.; Warming, S.; Roose-Girma, M. Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. **Nature.** v. 509, p: 366–370. 2014.

Miao, E.A.; Alpuche-Aranda, C.M.; Dors, M.; Clark, A.E.; Bader, M.W.; Miller, S.I.; Aderem, A. Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf. **Nat. Immunol.** v. 7, p: 569–575. 2006.

Mikołajczyk, A.; Kozłowska, A.; Gonkowski, S. Distribution and Neurochemistry of the Porcine Ileocaecal Valve Projecting Sensory Neurons in the Dorsal Root Ganglia and the Influence of Lipopolysaccharide from Different Serotypes of spp. on the Chemical Coding of DRG Neurons in the Cell Cultures. **Int. J. Mol. Sci.** v. 19, n .2551. 2018.

Miller, S.I.; Kukral, A.M.; Mekalanos, J.J. A two-component regulatory system (phoP phoQ) controls Salmonella typhimurium virulence. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 86, p: 5054–5058. 1989.

Mitchell, E.K.; Mastroeni, P.; Kelly, A.P.; Trowsdale, J. Inhibition of cell surface MHC class II expression by Salmonella. **Eur. J. Immunol.** v. 34, p: 2559–2567. 2004.



Mittrucker, H.W.; Kohler, A.; Kaufmann, S.H. Characterization of the murine T-lymphocyte response to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. **Infect. Immun.** v. 70, p: 199–203. 2002.

Mittrucker, H.W.; Kohler, A.; Mak, T.W.; Kaufmann, S.H. Critical role of CD28 in protective immunity against *Salmonella typhimurium*. **J. Immunol.** v. 163, p: 6769–6776. 1999.

Mittrucker, H.W.; Raupach, B.; Kohler, A.; Kaufmann, S.H. Cutting edge: Role of B lymphocytes in protective immunity against *Salmonella typhimurium* infection. **J. Immunol.** v. 164, p: 1648–1652. 2000.

Molbak, K. Human health consequences of antimicrobial drug-resistant *Salmonella* and other foodborne pathogens. **Clin. Infect. Dis.** v. 41, p: 1613–1620. 2005.

Monack, D.M.; Bouley, D.M.; Falkow, S. *Salmonella typhimurium* persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected Nrp1^{+/+} mice and can be reactivated by IFN γ neutralization. **J. Exp. Med.** v. 199, p: 231–241. 2004.

Monack, D.M.; Detweiler, C.S.; Falkow, S. *Salmonella* pathogenicity island 2-dependent macrophage death is mediated in part by the host cysteine protease caspase-1. **Cell. Microbiol.** v. 3, p: 825–837. 2001.

Monack, D.M.; Mueller, A.; Falkow, S. Persistent bacterial infections: The interface of the pathogen and the host immune system. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 2, p: 747–765. 2004.

Mulder, D.T.; Cooper, C.A.; Coombes, B.K. Type VI secretion system-associated gene clusters contribute to pathogenesis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Infect. Immun.** v. 80, p: 1996–2007. 2012.

Nagaraja, V.; Eslick, G.D. Systematic review with meta-analysis: The relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 39, p: 745–750. 2014.

Nauciel, C. Role of CD4⁺ T cells and T-independent mechanisms in acquired resistance to *Salmonella typhimurium* infection. **J. Immunol.** v. 145, p: 1265–1269. 1990.

Nauciel, C.; Espinasse-Maes, F. Role of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha in resistance to *Salmonella typhimurium* infection. **Infect. Immun.** v. 60, p: 450–454. 1992.

Nauciel, C.; Ronco, E.; Guenet, J.L.; Pla, M. Role of H-2 and non-H-2 genes in control of bacterial clearance from the spleen in *Salmonella typhimurium*-infected mice. **Infect. Immun.** v. 56, p: 2407–2411. 1988.

Navarre, W.W.; Zychlinsky, A. Pathogen-induced apoptosis of macrophages: A common end for different pathogenic strategies. **Cell. Microbiol.** v. 2, p: 265–273. 2000.

Oh, Y.K.; Alpuche-Aranda, C.; Berthiaume, E.; Jinks, T.; Miller, S.I.; Swanson, J.A. Rapid and complete fusion of macrophage lysosomes with phagosomes containing *Salmonella typhimurium*. **Infect. Immun.** v. 64, p: 3877–3883. 1996.

Olaimat, A.N.; Al-Holy, M.A.; Abu Ghoush, M.; Al-Nabulsi, A.A.; Holley, R.A. Control of *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes* in hummus using allyl isothiocyanate. **Int. J. Food Microbiol.** v. 278, p: 73–80. 2018.



Oppong, G.O.; Rapsinski, G.J.; Newman, T.N.; Nishimori, J.H.; Biesecker, S.G.; Tükel, Ç. Epithelial cells augment barrier function via activation of the Toll-like receptor 2/phosphatidylinositol 3-kinase pathway upon recognition of Salmonella enterica serovar Typhimurium curli fibrils in the gut. **Infect. Immun.** v. 81, p: 478–486. 2013.

Parkhill, J.; Dougan, G.; James, K.D.; Thomson, N.R.; Pickard, D.; Wain, J.; Churcher, C. Complete genome sequence of a multiple drug resistant Salmonella enterica serovar Typhi CT18. **Nature.** v. 413, p: 848–852. 2001.

Parry-Hanson Kunadu, A.; Holmes, M.; Miller, E.L.; Grant, A.J. Microbiological quality and antimicrobial resistance characterization of Salmonella spp. In fresh milk value chains in Ghana. **Int. J. Food Microbiol.** v. 277, p: 41–49. 2018.

Perez-Shibayama, C.; Gil-Cruz, C.; Pastelin-Palacios, R.; Cervantes-Barragan, L.; Hisaki, E.; Chai, Q.; Onder, L. IFN-gamma-producing CD4⁺ T cells promote generation of protective germinal center-derived IgM + B cell memory against Salmonella Typhi. **J. Immunol.** v. 192, p: 5192–5200. 2014.

Pie, S.; Matsiota-Bernard, P.; Truffa-Bachi, P.; Nauciel, C. Gamma interferon and interleukin-10 gene expression. in innately susceptible and resistant mice during the early phase of Salmonella typhimurium infection. **Infect. Immun.** v. 64, p 849–854. 1996.

Pie, S.; Truffa-Bachi, P.; Pla, M.; Nauciel, C. Th1 response in Salmonella typhimurium-infected mice with a high or low rate of bacterial clearance. **Infect. Immun.** v. 65, p: 4509–4514. 1997.

Qu, Y.; Misaghi, S.; Izrael-Tomasevic, A.; Newton, K.; Gilmour, L.L.; Lamkanfi, M.; Louie, S. Phosphorylation of NLRC4 is critical for inflammasome activation. **Nature.** v. 490, p: 539–542. 2012.

Raffatellu, M.; Chessa, D.; Wilson, R.P.; Dusold, R.; Rubino, S.; Baumler, A.J. The Vi capsular antigen of Salmonella enterica serotype Typhi reduces Toll-like receptor-dependent interleukin-8 expression in the intestinal mucosa. **Infect. Immun.** v. 73, p: 3367–3374. 2005.

Raffatellu, M.; Chessa, D.; Wilson, R.P.; Tükel, C.; Akcelik, M.; Baumler, A.J. Capsule-mediated immune evasion: A new hypothesis explaining aspects of typhoid fever pathogenesis. **Infect. Immun.** v. 74, p: 19–27. 2006.

Rajashekar, R.; Liebl, D.; Chikkaballi, D.; Liss, V.; Hensel, M. Live cell imaging reveals novel functions of Salmonella enterica SPI2-T3SS effector proteins in remodeling of the host cell endosomal system. **PLoS ONE.** v. 9, e115423. 2014.

Rathinam, V.A.K.; Zhao, Y.; Shao, F. Innate immunity to intracellular LPS. **Nat. Immunol.** v. 20, p: 527–533. 2019.

Reyes Ruiz, V.M.; Ramirez, J.; Naseer, N.; Palacio, N.M.; Siddarthan, I.J.; Yan, B.M.; Boyer, M.A. Broad detection of bacterial type III secretion system and flagellin proteins by the human NAIP/NLRC4 inflammasome. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 114, p. 13242–13247. 2017.

Rice, C.J.; Ramachandran, V.K.; Shearer, N.; Thompson, A. Transcriptional and Post-Transcriptional Modulation of SPI1 and SPI2 Expression by ppGpp, RpoS and DksA in Salmonella enterica sv Typhimurium. **PLoS ONE.** v. 10, e0127523. 2015.



Rolhion, N.; Furniss, R.C.; Grabe, G.; Ryan, A.; Liu, M.; Matthews, S.A.; Holden, D.W. Inhibition of Nuclear Transport of NF- κ B p65 by the Salmonella Type III Secretion System Effector SpvD. **PLoS Pathog.** v. 12, e1005653. 2016.

Rychlik, I.; Karasova, D.; Sebkova, A.; Volf, J.; Sisak, F.; Havlickova, H.; Kummer, V. Virulence potential of five major pathogenicity islands (SPI-1 to SPI-5) of Salmonella enterica serovar Enteritidis for chickens. **BMC Microbiol.** v. 9, n. 268. 2009.

Sabbagh, S.C.; Forest, C.G.; Lepage, C.; Leclerc, J.-M.; Daigle, F. So similar, yet so different: Uncovering distinctive features in the genomes of Salmonella enterica serovars Typhimurium and Typhi. **FEMS Microbiol. Lett.** v. 305, p: 1–13. 2010.

Sana, T.G.; Flaughnatti, N.; Lugo, K.A.; Lam, L.H.; Jacobson, A.; Baylot, V.; Durand, E. Salmonella Typhimurium utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon to establish in the host gut. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 113, p: 5044–5051. 2016.

Saroj, S.D.; Shashidhar, R.; Karani, M.; Bandekar, J.R. Distribution of Salmonella pathogenicity island (SPI)-8 and SPI-10 among different serotypes of Salmonella. **J. Med. Microbiol.** v. 57, p: 424–427. 2008.

Schroder, K.; Tschopp, J. The inflammasomes. **Cell.** v. 140, p: 821–832. 2010.

Sevellec, Y.; Vignaud, M.L.; Granier, S.A.; Lailier, R.; Feurer, C.; Le Hello, S.; Mistou, M.Y. Polyphyletic Nature of Salmonella enterica Serotype Derby and Lineage-Specific Host-Association Revealed by Genome-Wide Analysis. **Front. Microbiol.** v. 9, n. 891. 2018.

Shaio, M.F.; Rowland, H. Bactericidal and opsonizing effects of normal serum on mutant strains of Salmonella typhimurium. **Infect. Immun.** v. 49, p: 647–653. 1985.

Shappo, M.O.E.; Li, Q.; Lin, Z.; Hu, M.; Ren, J.; Xu, Z.; Pan, Z. SspH2 as anti-inflammatory candidate effector and its contribution in Salmonella Enteritidis virulence. **Microb. Pathog.** v. 142, n. 104041. 2020.

Shea, J.E.; Hensel, M.; Gleeson, C.; Holden, D.W. Identification of a virulence locus encoding a second type II secretion system in Salmonella typhimurium. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 93, p: 2593–2597. 1996.

Spanò, S. Mechanisms of Salmonella Typhi Host Restriction. **Adv. Exp. Med. Biol.** v. 915, p: 283–294. 2016.

Spector, M.P. The starvation-stress response (SSR) of Salmonella. **Adv. Microb. Physiol.** v. 40, p: 233–279. 1998.

Stanaway, J.D.; Parisi, A.; Sarkar, K.; Blacker, B.F.; Reiner, R.C.; Hay, S.I.; Nixon, M.R.; Dolecek, C.; James, S.L.; Mokdad, A.H.; et al. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Infect. Dis.** v. 19, p: 1312–1324. 2019.

Staretz-Haham, O.; Melamed, R.; Lifshitz, M.; Porat, N.; Fieschi, C.; Casanova, J.L.; Levy, J. Interleukin-12 receptor beta1 deficiency presenting as recurrent Salmonella infection. **Clin. Infect. Dis.** v. 37, p 137–140. 2003.



- Tadepalli, S.; Bridges, D.F.; Driver, R.; Wu, V.C.H. Effectiveness of different antimicrobial washes combined with freezing against *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella* Typhimurium, and *Listeria monocytogenes* inoculated on blueberries. **Food Microbiol.** v. 74, p: 34–39. 2018.
- Tam, M.A.; Rydström, A.; Sundquist, M.; Wick, M.J. Early cellular responses to *Salmonella* infection: Dendritic cells, monocytes, and more. **Immunol. Rev.** v. 225, p: 140–162. 2008.
- Tang, Y.; Foster, N.; Jones, M.A.; Barrow, P.A. A model of persistent *Salmonella* infection: *Salmonella* Pullorum modulates the immune response of the chicken from a Th17 towards a Th2-type response. **Infect. Immun.** 2018.
- Thompson, J.A.; Liu, M.; Helaine, S.; Holden, D.W. Contribution of the PhoP/Q regulon to survival and replication of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in macrophages. **Microbiology.** v. 157, p: 2084–2093. 2011.
- Tobar, J.A.; Carreno, L.J.; Bueno, S.M.; Gonzalez, P.A.; Mora, J.E.; Quezada, S.A.; Kalergis, A.M. Virulent *Salmonella enterica* serovar typhimurium evades adaptive immunity by preventing dendritic cells from activating T cells. **Infect. Immun.** v. 74, p: 6438–6448. 2006.
- Tomljenovic-Berube, A.M.; Henriksbo, B.; Porwollik, S.; Cooper, C.A.; Tuinema, B.R.; McClelland, M.; Coombes, B.K. Mapping and regulation of genes within *Salmonella* pathogenicity island 12 that contribute to in vivo fitness of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. **Infect. Immun.** v. 81, p: 2394–2404. 2013.
- Tran, Q.T.; Gomez, G.; Khare, S.; Lawhon, S.D.; Raffatellu, M.; Baumler, A.J.; Ajithdoss, D. The *Salmonella enterica* serotype Typhi Vi capsular antigen is expressed after the bacterium enters the ileal mucosa. **Infect. Immun.** v. 78, p: 527–535. 2010.
- Tsolis, R.M.; Kingsley, R.A.; Townsend, S.M.; Ficht, T.A.; Adams, L.G.; Baumler, A.J. Of mice, calves, and men. Comparison of the mouse typhoid model with other *Salmonella* infections. **Adv. Exp. Med. Biol.** v. 473, p: 261–274. 1999.
- Tükel, C.; Nishimori, J.H.; Wilson, R.P.; Winter, M.G.; Kestra, A.M.; van Putten, J.P.M.; Bäuml, A.J. Toll-like receptors 1 and 2 cooperatively mediate immune responses to curli, a common amyloid from enterobacterial biofilms. **Cell. Microbiol.** v. 12, p 1495–1505. 2010.
- Tursi, S.A.; Tükel, Ç. Curli-Containing Enteric Biofilms Inside and Out: Matrix Composition, Immune Recognition, and Disease Implications. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.** V. 82. 2018.
- Van Bergenhenegouwen, J.; Kraneveld, A.D.; Rutten, L.; Garssen, J.; Vos, A.P.; Hartog, A. Lipoproteins attenuate TLR2 and TLR4 activation by bacteria and bacterial ligands with differences in affinity and kinetics. **BMC Immunol.** v. 17, n. 42. 2016.
- Van der Velden, A.W.; Lindgren, S.W.; Worley, M.J.; Heffron, F. *Salmonella* pathogenicity island 1-independent induction of apoptosis in infected macrophages by *Salmonella enterica* serotype typhimurium. **Infect. Immun.** v. 68, p: 5702–5709. 2000.
- Vatanen, T.; Kostic, A.D.; d’Hennezel, E.; Siljander, H.; Franzosa, E.A.; Yassour, M.; Kolde, R. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. **Cell.** v. 165, p: 842–853. 2016.
- Vazquez-Torres, A.; Fang, F.C. Cellular routes of invasion by enteropathogens. *Curr. Opin. Microbiol.* v. 3, p: 54–59. 2000.



Vazquez-Torres, A.; Xu, Y.; Jones-Carson, J.; Holden, D.W.; Lucia, S.M.; Dinauer, M.C.; Mastroeni, P. Salmonella pathogenicity island 2-dependent evasion of the phagocyte NADPH oxidase. **Science**. v. 287, p: 1655–1658. 2000.

Vernikos, G.S.; Parkhill, J. Interpolated variable order motifs for identification of horizontally acquired DNA: Revisiting the Salmonella pathogenicity islands. **Bioinformatics**. v. 22, p: 2196–2203. 2006.

Wahid, R.; Fresnay, S.; Levine, M.M.; Sztein, M.B. Cross-reactive multifunctional CD4+ T cell responses against Salmonella enterica serovars Typhi, Paratyphi A and Paratyphi B in humans following immunization with live oral typhoid vaccine Ty21a. **Clin. Immunol.** v. 173, p: 87–95. 2016.

Wain, J.; Hendriksen, R.S.; Mikoleit, M.L.; Keddy, K.H.; Ochiai, R.L. Typhoid fever. **Lancet**. v. 385, p: 1136–1145. 2015.

Wang, K.C.; Huang, C.H.; Huang, C.J.; Fang, S.B. Impacts of Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Its speG Gene on the Transcriptomes of In Vitro M Cells and Caco-2 Cells. **PLoS ONE**. v. 11, e0153444. 2016.

Wang, L.; Zhao, X.; Xia, X.; Zhu, C.; Zhang, H.; Qin, W.; Xu, Y. Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptide JH-3 on Serovar Typhimurium Strain CVCC541 Infection-Induced Inflammatory Cytokine Release and Apoptosis in RAW264.7 Cells. **Molecules**. v. 24, n. 596. 2019.

Wang, S.; Yang, D.; Wu, X.; Yi, Z.; Wang, Y.; Xin, S.; Wang, D. The ferric uptake regulator represses type VI secretion system function by binding directly to the clpV promoter in Salmonella enterica serovar Typhimurium. **Infect. Immun.** 2019.

Wei, S.; Huang, J.; Liu, Z.; Wang, M.; Zhang, B.; Lian, Z.; Guo, Y. Differential immune responses of C57BL/6 mice to infection by Salmonella enterica serovar Typhimurium strain SL1344, CVCC541 and CMCC50115. **Virulence**. v. 10, p: 248–259. 2019.

WILSON, M.C. et al. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v.50, n.4, 2010.

Wilson, R.P.; Raffatellu, M.; Chessa, D.; Winter, S.E.; Tukel, C.; Baumler, A.J. The Vi-capsule prevents Toll-like receptor 4 recognition of Salmonella. **Cell. Microbiol.** v. 10, p: 876–890. 2008.

Winter, S.E.; Raffatellu, M.; Wilson, R.P.; Russmann, H.; Baumler, A.J. The Salmonella enterica serotype Typhi regulator TviA reduces interleukin-8 production in intestinal epithelial cells by repressing flagellin secretion. **Cell. Microbiol.** v. 10, p:247–261. 2008.

Wood, M.W.; Jones, M.A.; Watson, P.R.; Hedges, S.; Wallis, T.S.; Galyov, E.E. Identification of a pathogenicity island required for Salmonella enteropathogenicity. **Mol. Microbiol.** v. 29, p 883–891. 1998.

Wotzka, S.Y.; Nguyen, B.D.; Hardt, W.D. Salmonella Typhimurium Diarrhea Reveals Basic Principles of Enteropathogen Infection and Disease-Promoted DNA Exchange. **Cell Host Microbe**. v. 21, p: 443–454. 2017.



Yamamoto, M.; Takeda, K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol. Res. Pract.* v. 2010, n. 240365. 2010.

Yang, S.; Deng, Q.; Sun, L.; Dong, K.; Li, Y.; Wu, S.; Huang, R. Effector SpvB interferes with intracellular iron homeostasis regulation of transcription factor NRF2. *FASEB J.* v. 33, p: 13450–13464. 2019.

Ygberg, S.E.; Clements, M.O.; Rytönen, A.; Thompson, A.; Holden, D.W.; Hinton, J.C.; Rhen, M. Polynucleotide phosphorylase negatively controls spv virulence gene expression in *Salmonella enterica*. *Infect. Immun.* v. 74, p: 1243–1254. 2006.

Young, A.M.; Palmer, A.E. Methods to Illuminate the Role of *Salmonella* Effector Proteins during Infection: A Review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* v. 7, n. 363. 2017.

Yu, X.J.; Liu, M.; Holden, D.W. *Salmonella* Effectors SseF and SseG Interact with Mammalian Protein ACBD3 (GCP60) To Anchor *Salmonella*-Containing Vacuoles at the Golgi Network. *MBio.* v. 7. 2016.

Zeng, H.; Carlson, A.Q.; Guo, Y.; Yu, Y.; Collier-Hyams, L.S.; Madara, J.L.; Gewirtz, A.T. Flagellin is the major proinflammatory determinant of enteropathogenic *Salmonella*. *J. Immunol.* v. 171, p: 3668–3674. 2003.

Zhang, K.; Riba, A.; Nietschke, M.; Torow, N.; Repnik, U.; Pütz, A.; Fulde, M. Minimal SPI1-T3SS effector requirement for *Salmonella* enterocyte invasion and intracellular proliferation in vivo. *PLoS Pathog.* v. 14, e1006925. 2018.

Zhang, L.; Gui, S.; Liang, Z.; Liu, A.; Chen, Z.; Tang, Y.; Xiao, M. Cecropin (Mdc) Alleviates-Induced Colonic Mucosal Barrier Impairment: Associating With Inflammatory and Oxidative Stress Response, Tight Junction as Well as Intestinal Flora. *Front. Microbiol.* v. 10, n. 522. 2019.

Zhao, L.; Ezak, T.; Li, Z.Y.; Kawamura, Y.; Hirose, K.; Watanabe, H. Vi-Suppressed wild strain *Salmonella typhi* cultured in high osmolarity is hyperinvasive toward epithelial cells and destructive of Peyer's patches. *Microbiol. Immunol.* v.45, p: 149–158. 2001.



DR. AVELAR ALVES DA SILVA

<http://lattes.cnpq.br/8204485246366026>



Graduado em MEDICINA pela Universidade Federal do Piauí (1992). DOUTORADO EM CIÊNCIAS (MEDICINA - NEFROLOGIA) pela UNIFESP-EPM (2013). Residência em Clínica Médica no Hospital Heliópolis (SP). Residência em Nefrologia na Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Atualmente é Coordenador Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Unimed Teresina e médico (lotado no SRH - Serviço de atenção ao Servidor da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Professor Associado de Nefrologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Coordenador Executivo das Residências Médicas da UFPI. Preceptor do Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva Adulto do Hospital Unimed Primavera (HUP) e Coordenador da Equipe de Transplante Renal do Hospital Unimed Primavera (HUP). Especialista em CLÍNICA MÉDICA, NEFROLOGIA, TERAPIA INTENSIVA E MEDICINA DE URGÊNCIA (SBN, SBCM, AMIB - AMB). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em NEFROLOGIA e TERAPIA INTENSIVA, atuando principalmente nos seguintes temas: Transplante renal, Nefrologia Clínica, Terapia Intensiva e Fisiologia Clínica e Experimental.



ESP. PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>



Graduado em Biomedicina pela Faculdade UNINASSAU, Teresina-PI; Pós em Hematologia Clínica e Banco de Sangue pelo INCURSOS; Estagiou no Laboratório MEDIMAGEM - Teresina Piauí, nos setores de Microbiologia, Bioquímica Clínica, Imunohormônios, Urinálises/ Parasitologia e Hematologia. Diretor Geral do Science e Saúde (SCISAUDE). Mestrando pelo Programa De Pós-graduação Em Ciências E Saúde/Ccs- UFPI.



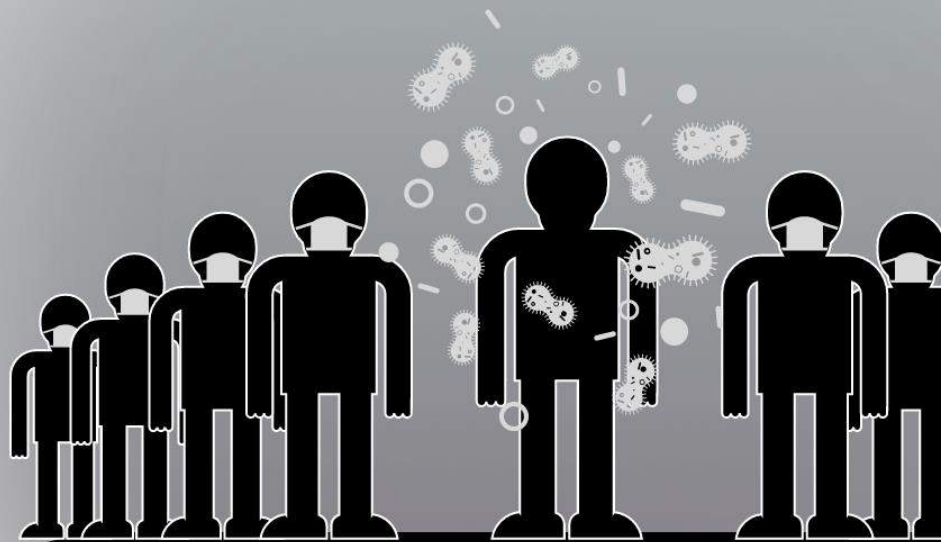
ESP. LENNARA PEREIRA MOTA

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>



Biomédica pela Faculdade Maurício de Nassau- Campus Redenção - Teresina Piauí. Transfusionista Plena do GRUPO GSH - Hospital São Paulo - Teresina Piauí. Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue - INCURSOS. Especialista em Biossegurança e Saúde Pública - UniBF. Coordenadora Geral do I Congresso Regional em Virologia (ICONVIRO), II Congresso Regional em Virologia (IICONVIRO), I Congresso Nacional em Science e Saúde (ISCISAUDE) e I Congresso Regional em Medicina Tropical (ICONTROP).

ATUAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS



ORGANIZADORES

Dr Avelar Alves da Silva

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

