

v. 2, n. 1, (Supl. 3) 2026

Ciência Aberta

Produção Discente em Destaque





SUMÁRIO

- P. 01** Covid-19 e tireoidite autoimune: uma revisão integrativa da literatura
- P. 15** Síndrome de Behçet com apresentação atípica e desafios terapêuticos
- P. 19** Prevalência de óbitos por infecções nosocomiais em pacientes de longo período de internação no Hospital Geral do Grajaú
- P. 26** O papel do interferon na fisiologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico e as perspectivas terapêuticas de anticorpos anti receptor de interferon e de inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2: uma revisão narrativa
- P. 36** Análise epidemiológica abrangente do sarcoma de kaposi nos estados brasileiros, explorando incidência e ano de diagnóstico
- P. 43** Vínculo entre a resposta imunológica ao HIV e fertilidade: guiando escolhas de reprodução em indivíduos infectados
- P. 52** Análise comparativa acerca do perfil epidemiológico e do nível de conhecimento sobre sífilis adquirida entre estudantes de uma universidade privada da zona sul de São Paulo
- P. 64** Enfrentamento terapêutico de doenças causadas por príons: revisão sistemática
- P. 73** Avaliação in silico de cisteíno-proteases de Trypanosoma cruzi como alvo imunogênico e farmacológico



SUMÁRIO

- P. 84** Papilomavírus humano no contexto da imunodeficiência secundária devido transplante de órgãos sólidos: patogênese e associação com o câncer - revisão integrativa
- P. 99** U=U na amamentação
- P. 108** Estudo epidemiológico das características socioeconômicas da sífilis em gestantes no município de São Paulo



COVID-19 E TIREOIDITE AUTOIMUNE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Isadora Wessler dos Reis¹
Maria Luiza Petri Delarcina²

Resumo

A pandemia de covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, desencadeou uma série de manifestações clínicas sistêmicas, além das complicações respiratórias, incluindo possíveis impactos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica atual a respeito da relação entre a infecção por covid-19 e a disfunção tireoidiana, abordando os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e implicações terapêuticas. Por meio de uma análise de artigos publicados entre 2020 e 2023, foi observada uma ocorrência relevante de alterações tireoidianas em pacientes infectados, especialmente casos de tireoidite subaguda, frequentemente associada à resposta inflamatória exacerbada e à possível ação direta do vírus nos tecidos tireoidianos. Além disso, fatores como o uso de medicamentos (heparina, glicocorticóides como a dexametasona, dopamina, amiodarona, interferon beta 1b, meios de contraste iodado, ritonavir/lopinavir e biotina) e o estresse fisiológico contribuíram para as alterações funcionais. Os achados reforçam a importância do monitoramento da função tireoidiana em pacientes com covid-19, especialmente nos casos moderados a graves, e sugerem a necessidade de estratégias clínicas específicas para o manejo dessas alterações. Concluiu-se que a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear ou agravar disfunções tireoidianas, sendo essencial ampliar as pesquisas sobre os efeitos da covid-19 no sistema endócrino.

Descritores: Covid-19; SARS-CoV-2; Disfunção tireoidiana; Revisão de literatura; Tireoidite subaguda.

Introdução

Compreender a relação entre covid-19 e o aumento das doenças autoimunes da tireoide é crucial para desvendar processos fisiológicos e patológicos que comprometem o sistema endócrino. Sob o cenário pandêmico e pós-pandêmico, pesquisas têm identificado o SARS-CoV-2 como fator desencadeante de uma resposta imunológica exacerbada, incluindo produção de citocinas, ativação de células imunes de memória, mimetismo molecular entre proteínas do vírus e antígenos tireoidianos, e ativação por “bystander”.¹⁻² Essas reações elevam o risco de distúrbios de autoimunidade, como tireoidite subaguda e doenças tireoidianas autoimunes clássicas, em indivíduos predispostos geneticamente.³⁻⁵

As doenças tireoidianas autoimunes emergem como um conjunto complexo de distúrbios resultantes de disfunções na regulação imunológica, nas quais o sistema imunológico ataca erroneamente a glândula tireoide. A patogênese dessas doenças é multifatorial, envolvendo fatores genéticos (polimorfismos em HLA, CTLA-4, PTPN22, entre outros), ambientais (como infecções virais, exposição ao iodo, estresse oxidativo) e imunológicos (ativação de linfócitos T autorreativos, liberação de citocinas inflamatórias, disfunção de células reguladoras).¹ Essas interações resultam no desenvolvimento de au-

¹⁻²Bacharelado em Medicina, Universidade Santo Amaro, SP.



toanticorpos específicos: anti-TPO (anticorpo contra peroxidase tireoidiana), anti-Tg (anticorpo contra tireoglobulina) e TRAb (anticorpo contra receptor de TSH, estimulatório ou bloqueador). Esses anticorpos não apenas afetam a função tireoidiana (hipotireoidismo ou hipertireoidismo), como também podem ter implicações sistêmicas, como disfunção metabólica ou cardiovascular. O diagnóstico preciso e a compreensão desses mecanismos são fundamentais para o manejo adequado, pois, se não tratadas, as doenças autoimunes tireoidianas podem levar a complicações severas, incluindo crises tireotóxicas e comprometimento cardiovascular.^{3; 5-6}

É amplamente conhecido que as infecções virais têm sido tradicionalmente associadas como possíveis desencadeadoras de doenças da autoimunidade. Tais condições envolvem uma combinação de fatores genéticos e ambientais que geram respostas inflamatórias em diferentes sistemas do organismo. Essa exacerbação da resposta imunológica também foi identificada em pacientes infectados pelo SARS CoV-2, podendo resultar em prejuízos severos a diversos órgãos, com manifestações clínicas decorrentes da produção excessiva de citocinas.^{3; 7} Diante disso, este artigo se propôs a pesquisar se, de fato, existe associação entre a infecção pelo SARS-CoV 2 e o aparecimento de distúrbios autoimunes da glândula tireoidiana.

Estudos recentes têm apontado que as células foliculares da tireoide são um alvo possível e latente para a entrada do coronavírus, já que foi constatada a expressão dos receptores ACE-2 nas células foliculares da tireoide, o que permite penetração viral.⁸⁻⁹ A proteína spike (S), presente na camada exterior do vírus, conecta-se ao receptor ACE-2 nas células do hospedeiro, facilitando a entrada

do vírus. Como resultado, o SARS-CoV-2 infecta e se replica no interior dessas células, desencadeando uma resposta imunológica e os sintomas relacionados à doença.¹⁰ Desse modo, compreende-se que a covid-19 pode tanto desencadear quanto agravar distúrbios tireoidianos, reforçando a necessidade de aprofundar e esclarecer a relação entre essas duas variáveis.^{5; 11}

Alguns autores têm mostrado um aumento importante nos casos de disfunção tireoidiana após a infecção por covid-19, incluindo tireoidite subaguda, tireotoxicose e aumento dos níveis de anticorpos antitireoidianos, o que indica uma resposta autoimune desencadeada pela infecção viral em questão.¹² Além disso, pacientes com histórico de doenças autoimunes da tireoide, como tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves, têm apresentado piora dos sintomas ou até mudança de um quadro para outro após contrair o vírus.⁸ Essas observações sugerem que o SARS-CoV-2 pode atuar como um gatilho para condições autoimunes da tireoide, seja por mecanismos diretos de sua invasão celular, ou indiretamente por meio da resposta inflamatória sistêmica exacerbada.^{8; 13}

Além disso, diversos estudos têm apontado que fatores demográficos e hormonais podem influenciar a suscetibilidade às disfunções autoimunes da tireoide associadas à covid-19. Observou-se um predomínio significativo do sexo feminino, principalmente entre mulheres de meia-idade (40-60 anos), possivelmente devido à modulação hormonal estrogênica, que favorece respostas imunológicas do tipo Th2 e maior produção de autoanticorpos.^{2; 5; 7; 12} Essa vulnerabilidade feminina também pode estar relacionada à maior expressão dos receptores ACE-2 e TMPRSS2 nas células foliculares tireoidianas, além da influência dos estrogênios sobre a ativação



linfocitária e a regulação de citocinas.^{8-9; 12; 14} Esses achados reforçam a importância de considerar fatores genético-hormonais como determinantes na predisposição às doenças autoimunes da tireoide no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2.

Diante do apresentado anteriormente, o objetivo deste estudo foi avaliar a alteração da função tireoidiana relacionada à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o desencadeamento da produção de autoanticorpos tireoidianos.

Objetivos

Objetivo geral

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento ou agravamento de disfunções autoimunes da tireoide, identificando mecanismos fisiopatológicos envolvidos, manifestações clínicas associadas e implicações diagnósticas e terapêuticas.

Objetivos específicos

- Avaliar quais os mecanismos envolvidos na gênese do processo inflamatório e da autoimunidade desencadeados pelo vírus SARS-CoV-2;
- Avaliar a população de maior incidência.

Metodologia

Este trabalho consistiu em uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, abrangendo o período de 2020 a 2024. Para a busca, utilizaram-se os descritores “Covid-19”, “Autoimmunity”, “Thyroid” e “Autoimmune disease”. Foram incluídos estudos publicados em português ou inglês que

abordassem a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e disfunções autoimunes da tireoide, contemplando revisões, estudos clínicos e experimentais, além de relatos de casos.

Foram excluídos trabalhos sem relação direta com o tema, duplicados, editoriais sem dados primários e artigos fora dos critérios de período e idioma definidos.

A busca inicial recuperou 65 registros no PubMed, 90 no Google Acadêmico e 25 na SciELO. Após a remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos e, posteriormente, leitura na íntegra, 29 artigos foram selecionados para compor as referências desta revisão (1–29).

Para cada estudo, foram registrados: autores, ano e periódico de publicação, tipo de estudo, amostra/recorte, fenótipo investigado (TSA, Graves/Hashimoto, NTIS), marcadores analisados (TSH, FT4, anti-TPO, anti-Tg, TRAb), mecanismo proposto (direto ou imunomediado) e principais desfechos (incidência/prevalência, gravidade e evolução clínica).

Considerou-se a heterogeneidade dos delineamentos (revisões, estudos prospectivos/retrospectivos e relatos de caso), o risco de viés analítico — como interferências por biotina e heparina nas dosagens de TSH/T3/T4 — e a variabilidade das janelas temporais (fase aguda versus seguimento), fatores amplamente reconhecidos por influenciarem estimativas e conclusões.^{1; 2; 12; 25-27}

Por se tratar de uma revisão de literatura publicada, não houve intervenção envolvendo seres humanos, tampouco necessidade de submissão ao CEP.



Resultados

Os resultados obtidos a partir da bibliografia selecionada foram sistematizados e apresentados no Quadro 1, de modo a permitir uma visualização comparativa dos métodos, achados e contribuições de cada estudo incluído na revisão.

Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana

Autores/ano	Título	Revista	Método	Resultado/Conclusão
Çabuk, S. A.; Cevher, A. Z.; Küçükardali, Y. (2022)	Thyroid function during and after COVID-19 infection: a review	touchREVIEWS in Endocrinology	Revisão narrativa da literatura.	A infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer a tireoide por efeitos diretos e mediados por citocinas, levando a quadros como ESS/NTIS, tireoidite subaguda, Graves e, eventualmente, hipotireoidismo. Tratamentos da covid-19 também podem alterar a função tireoidiana. Embora não seja necessário monitoramento de rotina em indivíduos sem doença prévia, recomenda-se acompanhar pacientes com disfunção tireoidiana ou sintomas compatíveis.
Darvishi, M.; Nazer, M. R.; Shahali, H.; Nouri, M. (2022)	Association of thyroid dysfunction and COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Frontiers in Endocrinology	Revisão sistemática e meta-análise.	A disfunção tireoidiana ocorreu em 15% dos pacientes com covid-19 e foi mais frequente nos casos graves (20,8% vs. 6,2%). TFTs anormais aumentaram significativamente o risco de gravidade (OR = 3,77). Baixo TSH mostrou tendência não significativa a maior mortalidade. A disfunção tireoidiana é comum na covid-19 e pode estar ligada a piores desfechos, indicando necessidade de mais estudos sobre seu valor prognóstico.
Fallahi, P. et al. (2023)	Thyroid autoimmunity and SARS-CoV-2 infection	Journal of Clinical Medicine	Revisão narrativa da literatura.	A covid-19 pode desencadear doenças autoimunes da tireoide, como tireoidite subaguda, hipotireoidismo e doença de Graves. Mecanismos sugeridos incluem mimetismo molecular, inflamação sustentada e ativação de autoimunidade latente em indivíduos predispostos.

De Vincentis, S. et al. (2024)	Subacute thyroiditis in the SARS-CoV-2 era: a multicentre prospective study	European Thyroid Journal	Estudo prospectivo, longitudinal e multicêntrico.	Entre os 58 pacientes, 13,5% tinham infecção prévia por SARS-CoV-2. Embora apresentassem mais febre e sintomas respiratórios no diagnóstico, não houve diferenças em dor cervical, função tireoidiana ou ultrassom. A evolução em 12 meses foi semelhante nos dois grupos, inclusive quanto a tireotoxicose, hipotireoidismo transitório e necessidade de levotiroxina. Assim, a infecção prévia por SARS-CoV-2 não modificou o curso ou os desfechos da tireoidite subaguda.
Ashrafi, S. et al. (2024)	The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a meta-analysis	BMC Endocrine Disorders	Metanálise.	Encontrou prevalência média de 15-20% de disfunções tireoidianas em pacientes infectados.

Vargas-Uricoechea, H. (2023)	Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease	Cells	Revisão narrativa abrangente.	A AITD decorre da interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, que juntos modulam a resposta imune e favorecem a produção de autoanticorpos associados a Graves e Hashimoto. O risco genético isolado é moderado, mas se torna relevante quando combinado a alterações epigenéticas e gatilhos externos.
Meftah, E. et al. (2023)	Subacute thyroiditis following COVID-19: a systematic review	Frontiers in Endocrinology	Revisão sistemática.	O estudo compilou 64 casos de tireoidite subaguda pós-covid-19, confirmando forte relação temporal com a infecção.
Attqi, A. et al. (2024)	Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in COVID-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches	Drug Design, Development and Therapy	Revisão narrativa de literatura.	O SARS-CoV-2 pode causar dano direto à tireoide e desencadear disfunções por meio da tempestade de citocinas, sobretudo IL-6, IL-1β e TNF-α. Essas citocinas alteram desidrogenases, suprimem TSH e ativam vias inflamatórias que levam a ESS, tireotoxicose, tireoidite subaguda e AITDs (Hashimoto e Graves). O estudo conclui que a tempestade de citocinas é mecanismo central na disfunção tireoidiana associada à covid-19 e que terapias anti-inflamatórias (corticosteroides, baricitinibe, NAC) podem reduzir esses efeitos.



Macedo, S. et al. (2022)	Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a covid-19 autopsy series	European Thyroid Journal	Estudo histopatológico e molecular com amostras de tireoide de 16 pacientes que morreram por covid-19.	RT-PCR detectou SARS-CoV-2 em 14/16 tireóides, e o RNA viral foi confirmado em células foliculares em parte das amostras. A IHQ para nucleocapsídeo e spike mostrou positividade focal, menos sensível que RT-PCR/ISH. Não houve correlação entre presença viral e expressão de ACE-2, TMPRSS2 ou furina. Não foram observados sinais histológicos de tireoidite. Conclui-se que a tireoide pode ser diretamente infectada pelo SARS-CoV-2, embora a expressão dos fatores de entrada não explique totalmente essa infecção.
Yan, R. et al. (2020)	Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2	Science	Microscopia crioeletrônica para estudar as estruturas do ACE2 completo em presença do transportador BOAT1 e a RBD.	O estudo demonstrou que o SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE2 humano por meio de resíduos polares, permitindo a entrada do vírus nas células.
Edwards, K. et al. (2021)	Two cases of severe autoimmune thyroiditis following SARS-CoV-2 infection	Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports	Relato de dois casos clínicos.	A covid-19 pode desencadear tireotoxicose autoimune grave, mesmo em indivíduos sem histórico prévio.

Gorini, F.; Vassalle, C. (2023)	A literature review on SARS-CoV-2 and other viruses in thyroid disorders: environmental triggers or no-guilt bystanders?	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revisão narrativa ampla, reunindo evidências epidemiológicas, sorológicas e moleculares sobre a relação entre SARS-CoV-2, outros vírus e distúrbios tireoidianos (SAT, NTIS e AITDs).	A revisão mostra que há indícios, mas não prova definitiva, de que SARS-CoV-2 e outros vírus podem desencadear SAT, NTIS e doenças autoimunes da tireoide por mecanismos como inflamação, mimetismo molecular e possível dano direto. Vacinas também podem, raramente, precipitar casos em indivíduos predispostos. A relação causal permanece incerta, e os autores recomendam mais estudos e atenção à função tireoidiana em covid-19 moderada/grave.
Rossini, A. et al. (2023)	Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: a single-center study	Frontiers in Endocrinology	Estudo prospectivo em pacientes com covid-19 e prevalência de doenças autoimunes da tireoide.	Aumento significativo na prevalência de doenças autoimunes da tireoide em pacientes pós-covid-19.
Park, G.-C. et al. (2022)	ACE2 and TMPRSS2 Immunolocalization and COVID-19-related thyroid disorder	Biology	Estudo experimental com RT-PCR, Western blot, imunohistoquímica e imunofluorescência em tireóides de ratos, tecido humano (normal, Hashimoto e Graves) e linhagem folicular Nthy-ori3-1, avaliando expressão e localização de ACE2 e TMPRSS2.	ACE2 e TMPRSS2 não são expressos nos folículos tireoidianos, apenas em pericitos (ACE2) e no colóide/vessels (TMPRSS2). Portanto, o SARS-CoV-2 provavelmente não invade diretamente as células foliculares, e o possível impacto na tireoide pode ocorrer via lesão microvascular.

Ziaka, M.; Exadaktylos, A. (2023)	Insights into SARS-CoV-2-associated subacute thyroiditis: from infection to vaccine	Virology Journal	Revisão de literatura de casos de tireoidite subaguda associada à covid-19.	A covid-19 pode desencadear tireoidite subaguda e disfunções autoimunes, tanto pela infecção viral direta quanto pela resposta inflamatória sistêmica.
Du, S.-n. et al. (2024)	Development of autoimmune thyroid disease after COVID-19 infection: case report	Frontiers in Medicine	Série de cinco casos de mulheres com doenças tireoidianas autoimunes previamente estáveis, acompanhadas após infecção por covid-19; análise clínica, laboratorial e ultrassonográfica dos desfechos pós-infecção.	A covid-19 desencadeou agravamento ou transformação do quadro tireoidiano em todas as pacientes, incluindo surgimento de Graves em quem tinha Hashimoto estável, plora de Graves prévio, descompensação de hipotireoidismo e novo caso de tireoidite indolor. Os casos sugerem que a infecção pode modular a autoimunidade tireoidiana, exigindo vigilância e ajuste terapêutico após a doença.
Scappaticcio, L. et al. (2020)	Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update	Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders	Revisão sistemática sobre o impacto da covid-19 na função tireoidiana.	Evidências sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta a função tireoidiana, causando tanto hipotireoidismo quanto hipertireoidismo.
Parihar, A. et al. (2023)	COVID-19 associated thyroid dysfunction and its management using phytochemical-based therapeutics	Bioscience Reports	Estudo de revisão sobre terapias fitoterápicas para manejo de disfunções tireoidianas associadas à covid-19.	Sugere o uso de terapias à base de compostos fitoterápicos para o manejo de disfunções tireoidianas desencadeadas pela infecção por covid-19.

Churilov, L. P.; Normatov, M. G.; Utekhin, V. J. (2022)	Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity?	Pathophysiology	Estudo bioinformático <i>in silico</i> que analisou o compartilhamento de pentapeptídeos entre a proteína spike do SARS-CoV-2 e autoantígenos de endocrinócitos (tireoide, adrenais, hipófise e células β pancreáticas), usando UniProt e Immune Epitope Database para identificar epítopos imunorreativos.	A proteína spike compartilha 14 pentapeptídeos com 9 autoantígenos endócrinos, metade deles relacionados à AITD (TPO, TSHR, Tg), além de autoantígenos de diabetes tipo 1, Addison e prolactina. Todos os pentapeptídeos estão em epítopos imunorreativos, sugerindo que a mimica molecular pode ser um pré-requisito para autoimunidade endócrina pós-covid-19. Os autores destacam que o compartilhamento de peptídeos não é prova de causalidade, mas indica risco potencial que exige confirmação experimental e pode orientar o desenho de vacinas mais seguras.
---	--	-----------------	---	---

Patel et al. (2023)	Thyroid function abnormalities and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study	Hormone and Metabolic Research	Estudo transversal com 271 pacientes hospitalizados, avaliando FT3, FT4, TSH, anti-TPO e anti-Tg antes do uso de esteróides/heparina; análise por gravidade e desfecho (alta vs. óbito).	Anormalidades de TFT ocorreram em 37% dos pacientes, predominantemente low T3/SES, especialmente em casos graves. Low FT3 e FT3/FT4 reduzido se associaram à maior gravidade, e low FT3 foi preditor independente de mortalidade. Autoanticorpos estiveram presentes em ~21%, sem relação com gravidade ou desfecho.
---------------------	---	--------------------------------	--	--



Clarke, S. A. et al. (2021)	Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Estudo prospectivo com 70 adultos ≥3 meses após covid-19. Função adrenal avaliada pelo Short Synacthen Test; função tireoidiana por TSH, FT4 e FT3. Pacientes com e sem fadiga foram comparados.	Funções adrenal e tireoidiana estavam normais em todos os participantes, exceto naqueles com doença prévia. Não houve diferença hormonal entre indivíduos com ou sem fadiga. Conclui-se que a covid-19 não causa disfunção adrenal ou tireoidiana tardia, e que a fadiga pós-covid não se relaciona a alterações hormonais.
Ruggeri, R. M.; Giovannella, L.; Campenni, A. (2022)	SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature	Journal of Endocrinologia Investigation	Série de três casos de AITD desencadeados ou agravados após vacinação com mRNA (Pfizer/Moderna), acompanhada de revisão da literatura sobre AITDs pós-vacina.	A vacinação contra SARS-CoV-2 pode desencadear ou exacerbar AITDs em indivíduos predispostos. Todos os casos apresentaram relação temporal clara com a vacina e boa resposta ao tratamento. A literatura mostra predominância de Graves pós-vacina. Recomenda-se monitorar função tireoidiana em pessoas com história pessoal/familiar de autoimunidade.
Rotondi, M. et al. (2021)	Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis	Journal of Endocrinologia Investigation	Estudo experimental ex vivo com 15 amostras de tireoide de pacientes submetidos à tireoidectomia e duas culturas primárias de tireócitos.	O ACE-2 mRNA foi detectado de forma abundante e homogênea em todos os tecidos e culturas de tireócitos, indicando que as células foliculares expressam o receptor de entrada do SARS-CoV-2. Isso sugere que a tireoide pode ser vulnerável à infecção viral, oferecendo base molecular para casos de tireoidite subaguda relacionados à covid-19.

Poma, A. M. et al. (2022)	COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues	Journal of Endocrinologia Investigation	Estudo de autópsias com 50 amostras endócrinas de 29 pacientes que morreram de covid-19.	O vírus foi detectado em 50% dos tecidos endócrinos: 62% no tecido adiposo, 67% nos testículos e 36% na tireoide. A imunohistoquímica confirmou presença do antígeno viral nas células endócrinas. Achados indicam que a infecção direta de órgãos endócrinos é comum em casos graves, sugerindo possível impacto endócrino da covid-19. Apontam também a necessidade de estudos sobre efeitos tardios e sobre casos leves.
Ylli et al. (2021)	Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin.	Thyroid	Estudo prospectivo com 13 adultos que receberam 10 mg/dia de biotina por 8 dias.	A ingestão de 10 mg/dia de biotina gerou interferência nas plataformas que usam sistema estreptavidina-biotina, produzindo falso aumento de FT4/TT3 e queda de TSH/Tg. O efeito foi mais evidente 2 horas após a dose e não ocorreu em métodos alternativos como LC-MS/MS ou Abbott Architect. Assim, mesmo doses baixas podem simular hipertireoidismo ou ocultar doença residual, sendo necessária a suspensão da biotina antes dos exames.

Mendel, C. et al. (1987)	Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Estudo experimental realizado com amostras de plasma de 10 indivíduos tratados com heparina intravenosa, avaliando T4 livre por diálise de equilíbrio antes e após a administração do fármaco.	O aumento de T4 livre após heparina é, na maioria das vezes, um artefato in vitro causado pela geração de ácidos graxos livres durante a incubação. Quando as lipases são inibidas, o efeito desaparece. Na prática clínica, o T4L permanece normal, e esse artefato pode ter sido interpretado erroneamente como inibidor da ligação do T4 em pacientes graves ou em uso de heparina.
Jaume, J. C. et al. (2009)	Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis	Thyroid	Investigação experimental utilizando três voluntários saudáveis, que receberam doses crescentes de heparina — tanto intravenosa quanto subcutânea — em intervalos semanais.	A heparina pode gerar FFA que elevam artificialmente o T4 livre em métodos de diálise de equilíbrio, efeito que não ocorre in vivo e desaparece com a inibição das lipases. Trata-se de um artefato laboratorial que pode superestimar o T4L em pacientes em uso de heparina.
Duntas, L. H.; Jonklaas, J. (2021)	COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact	Journal of the Endocrine Society	Revisão narrativa.	A covid-19 pode desencadear ou agravar disfunções tireoidianas — como tireotóxicose, SAT, recidiva de Graves e NTI — geralmente de forma transitória e mais comum em casos graves. Esses efeitos se relacionam à inflamação sistêmica e à expressão de ACE2 na tireoide. Recomenda-se monitoramento, sobretudo em indivíduos com doença prévia.

Vojdani, A.; Vojdani, E.; Kharrazian, D. (2021)	Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases	Frontiers in Immunology	Estudo experimental por ELISA utilizando anticorpos monoclonais humanos e policlonais de coelho contra proteínas do SARS-CoV-2 (spike, nucleoproteína, envelope e membrana), testados contra 55 antígenos de tecidos humanos.	Identificada ampla reatividade cruzada entre anticorpos anti-SARS-CoV-2 e 28 antígenos teciduais, incluindo barreira intestinal, tecido neural, tireoide (TPO), músculo e mitocôndria (M2). O estudo sugere que o mimetismo molecular pode contribuir para manifestações multisistêmicas da covid-19 e para o risco de autoimunidade, especialmente em indivíduos suscetíveis.
---	---	-------------------------	---	--

Fonte: elaboração própria

Discussão

Os estudos analisados apontam uma relação entre a infecção pelo SARS-CoV 2 e disfunções tireoidianas autoimunes, em especial a tireoidite subaguda e a Doença de Graves.^{2; 13; 15} O vírus parece exercer seus efeitos por mecanismos diretos e indiretos.

Nos mecanismos diretos, destacam-se a expressão do receptor ACE-2 e da protease TMPRSS2 nas células foliculares tireoidianas,



permitindo a entrada do vírus e a lesão celular local.^{9; 11; 14} Essa invasão resulta em dano citotóxico e liberação de antígenos tireoidianos, que ativam linfócitos T autorreativos e a subsequente produção de autoanticorpos.^{2; 5}

Já os mecanismos indiretos envolvem a tempestade de citocinas, especialmente o aumento de IL-6 e TNF- α , que promovem inflamação sistêmica e desequilíbrio da imunorregulação.^{3; 8} Essa resposta exacerbada, conhecida por contribuir para complicações graves da covid-19, também interfere na função endócrina, podendo causar tanto hipotireoidismo transitório quanto tireotoxicose autoimune persistente.^{8; 15-16}

Além disso, os achados dos estudos apontam que o SARS-CoV-2 apresenta epítopos com mimetismo molecular semelhantes à tireoglobulina (Tg) e à peroxidase tireoidiana (TPO), o que pode induzir uma resposta cruzada de autoanticorpos (10). Esse mecanismo explica a elevação dos níveis de anti-TPO e anti-Tg observada em pacientes pós-covid-19.^{2; 9}

Pontos de concordância

Rossini et al. e Ziaka e Exadaktylos concordaram quanto à relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o surgimento de distúrbios da função tireoidiana, especialmente em casos de doenças autoimunes da tireoide. Segundo esses autores, a covid-19 tem sido associada a episódios de tireoidite subaguda, tireotoxicose e aumento nos níveis de anticorpos antitireoidianos, como TPOAb e TgAb.^{13; 15}

Outros autores relataram que a tempestade de citocinas observada em casos graves de covid-19 pode influenciar a inflamação autoimune da tireoide, agravando ou desencadeando

distúrbios como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto.^{5; 16-17}

Estudo conduzido por Fallahi et al., em 2023, sugeriu que o SARS-CoV-2 pode atuar como gatilho para o desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana, mesmo em indivíduos sem histórico prévio de doenças da tireoide. Além disso, pacientes recuperados da covid-19 apresentaram aumento significativo na frequência de autoanticorpos (TPOAb e TgAb), indicando um possível impacto prolongado da infecção sobre a função tireoidiana.³

Estudos também demonstram que pacientes com doenças tireoidianas autoimunes previamente diagnosticadas, como tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves, podem apresentar piora dos sintomas após terem contraído covid-19 e, em alguns casos, até mesmo progredir de uma condição para outra. Por exemplo, foram documentados casos de pacientes com Hashimoto que desenvolveram sintomas de Graves após a infecção, sugerindo que a resposta imune exacerbada pelo vírus pode alterar o curso dessas doenças.¹⁶ Em pacientes previamente assintomáticos, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode induzir tireoidite subaguda, um quadro inflamatório da tireoide caracterizado por dor cervical e disfunções hormonais.¹⁶

Além dos impactos na tireoide, a covid-19 tem sido associada a outras doenças autoimunes, como síndrome antifosfolipídica, trombocitopenia autoimune e síndrome de Guillain-Barré. Essa relação reforça a hipótese de que o vírus pode desencadear uma ativação exacerbada do sistema imunológico, levando a respostas autoimunes em diferentes órgãos, incluindo a glândula tireoide.³

Em estudos recentes, pesquisadores analisaram o impacto da covid-19 leve a moderada na função tireoidiana, observando tire-



oidite durante a infecção e persistência das alterações após a recuperação, mesmo em indivíduos previamente hígidos. Foram avaliados TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos em 113 pacientes (idade média de 43 anos; 31% homens) dois meses após a infecção, com novo acompanhamento dos hormônios um mês depois.

Os resultados mostraram que 61,1% apresentavam disfunção tireoidiana no segundo mês pós-infecção: 78,3% tinham hipotireoidismo subclínico, 13% hipertireoidismo subclínico e 8,7% hipotireoidismo franco. A presença de TgAb, a necessidade de levotiroxina e a maior probabilidade de disfunção foram significativamente associadas a quadros moderados de covid-19 (OR 5,33; IC 95%: 1,70–16,69; $p = 0,002$). No acompanhamento, 28,3% mantiveram hipotireoidismo subclínico. Houve ainda redução significativa dos níveis de TSH entre o segundo e o terceiro mês ($p = 0,001$), embora esse padrão não tenha sido observado entre pacientes com hipotireoidismo subclínico nem entre aqueles sem reposição hormonal.

Os autores concluíram que a covid-19 pode gerar comprometimento prolongado da função tireoidiana, justificando a realização de testes hormonais no seguimento de pacientes após a infecção.¹⁸

Adicionalmente, estudos quantificaram a magnitude dessas alterações na fase aguda da infecção. Meta-análises apontaram que, entre pacientes com covid-19, predominou a síndrome do eutireoideo doente (NTIS), seguida por tireotoxicose, enquanto o hipotireoidismo franco foi menos frequente. Estimativas agrupadas sugerem NTIS em aproximadamente 26% dos casos e tireotoxicose em cerca de 10%, reforçando que a disfunção tireoidiana é relativamente comum durante a infecção.¹⁹

Do mesmo modo, a gravidade da covid-19 parece modular o perfil hormonal. Em síntese, níveis reduzidos de T3 livre — e, em menor grau, de TSH — associaram-se a pior prognóstico/mortalidade e a maiores marcadores inflamatórios, caracterizando a NTIS como um marcador prognóstico, sem que haja evidências de benefício da reposição hormonal rotineira na fase crítica.¹⁴

Quanto à evolução temporal, os achados indicam que, na maioria dos casos, ocorre reversão espontânea das alterações. Em coortes de sobreviventes da covid-19, a função tireoidiana costuma normalizar entre três e seis meses, com retorno ao eutireoidismo e sem evidências de disfunção permanente para a maior parte dos pacientes. Esses dados sustentam a adoção de monitorização seriada, em vez de intervenções imediatas.⁷

A tireoidite subaguda (de Quervain) consolidou-se como a manifestação pós infecciosa mais frequente associada à covid-19. Revisões sistemáticas descrevem o quadro típico, ou seja, fase dolorosa e tireotóxica seguida de hipotireoidismo transitório, sendo que apenas uma pequena parcela evolui para hipotireoidismo duradouro. Por isso, recomenda-se acompanhamento clínico e laboratorial por alguns meses.

Do ponto de vista mecanístico, a evidência aponta para um modelo multifatorial, que combina dano direto e efeitos indiretos da resposta imune. Estudos *in vitro* mostram expressão de ACE2 em tireócitos, sugerindo susceptibilidade ao SARS-CoV 2, embora análises histológicas nem sempre detectem ACE2/TMPRSS2 nas células foliculares. Em autópsias, componentes virais foram identificados na tireoide, além de ativação de vias de interferon, indicando que a lesão direta pode coexistir com disfunção mediada por citoci-



nas/NTIS, variando conforme a gravidade da doença sistêmica.^{5; 7; 20-21}

Por fim, ressalta-se a necessidade de rigor metodológico na interpretação laboratorial no pós-covid. Interferências analíticas, relativamente frequentes nessa população, podem simular disfunção tireoidiana: (i) a biotina (presente em suplementos) pode gerar TSH falsamente baixo e T3/T4 falsamente elevados em imunoenaios; (ii) a heparina, comum durante a internação, pode elevar erroneamente o T4 livre devido à liberação de ácidos graxos livres. Na prática, recomenda-se suspender a biotina previamente à coleta e ter cautela ao interpretar o T4 livre em usuários recentes de heparina, preferindo-se a mensuração após sua suspensão.²²⁻²⁴

À luz do exposto, e avançando para a identificação dos grupos mais acometidos, observa-se que os fenótipos autoimunes (Hashimoto/Graves) e a tireoidite subaguda (TSA) no contexto da covid-19 tendem a ocorrer com maior frequência em mulheres e, em geral, em adultos jovens ou de meia-idade, padrão que reproduz o comportamento já conhecido fora do cenário pandêmico.^{3,4,7,13,15,22}

Ainda nessa direção, há consenso de que a base de evidências disponível é majoritariamente composta por estudos com adultos, enquanto os dados pediátricos são escassos e heterogêneos. Assim, estimativas robustas de incidência em crianças e adolescentes permanecem limitadas, recomendando-se cautela interpretativa fora da população adulta.^{1; 12; 17}

Pontos de discordância

Foram relatadas divergências em relação a alguns tópicos, sendo o principal deles o mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 impacta a tireoide. Alguns autores indicaram

que a infecção direta das células foliculares tireoidianas, facilitada pela ACE2, seria a principal responsável pela inflamação e pela disfunção da glândula.^{13; 16} Em contrapartida, outros autores sugeriram que as lesões tireoidianas resultam mais frequentemente de uma resposta imune sistêmica exacerbada, como a tempestade de citocinas, do que de um efeito citopático viral direto.¹⁵ Essa ideia foi reforçada pela escassez de evidências de material viral nas células da tireoide em autópsias de indivíduos que faleceram devido à covid-19.¹⁷ Assim, permanece em debate se o comprometimento tireoidiano decorre predominantemente da invasão viral ou de reações inflamatórias secundárias.

Outro ponto sem consenso diz respeito à predisposição genética. Alguns autores destacam a influência dos haplótipos HLA-B*35, HLA-B*18:01 e HLA-C*04:01 na patogênese da tireoidite subaguda, sugerindo que a doença ocorreria preferencialmente em indivíduos geneticamente predispostos.⁷ Em contrapartida, revisões mais amplas sobre tireoide e covid-19 não consideram a genética como fator central no desenvolvimento das doenças tireoidianas associadas ao SARS-CoV-2, enfatizando sobretudo mecanismos inflamatórios e imunológicos.²⁸

Além disso, houve discordância quanto aos mecanismos de entrada do SARS CoV-2 na célula tireoidiana. Alguns autores propuseram que a integrina $\alpha\beta3$ poderia atuar como via alternativa ou correceptora para a internalização viral.⁸ enquanto outros se concentram exclusivamente na expressão dos receptores ACE2 e TMPRSS2 no tecido tireoidiano como principais mediadores da entrada viral.²⁸

Por fim, no que se refere à hipótese do mimetismo molecular, um estudo sugeriu que anticorpos contra o SARS-CoV-2 podem reagir com a TPO, contribuindo para doenças



autoimunes da tireoide em indivíduos suscetíveis.²⁹ Entretanto, outro artigo de revisão abrangente sobre tireoide e covid-19 não mencionou explicitamente esse mecanismo entre as principais hipóteses patogênicas discutidas.²⁸

Finalmente, no que diz respeito ao tratamento, um estudo destacou a necessidade de ajustes na dosagem de levotiroxina, seguindo as diretrizes convencionais para doenças tireoidianas induzidas pela covid-19, enquanto o outro não abordou o manejo clínico dessas condições.^{13; 16}

À luz da literatura, persiste um dissenso quanto ao peso relativo de cada via. De um lado, trabalhos que demonstraram expressão de ACE2/TMPRSS2 em tecido tireoidiano e detecção de material viral em autópsias sustentam a possibilidade de injúria direta aos tireócitos.^{9-10; 14; 23} De outro, revisões centradas na tempestade de citocinas e em eixos inflamatórios sistêmicos apontam que a disfunção tireoidiana pode decorrer predominantemente de mecanismos imunomediados, sem necessidade de replicação intraglandular como evento principal.^{1; 8; 12; 17} Em síntese, os achados são heterogêneos e provavelmente dependentes do contexto — gravidade da covid-19, momento da coleta e técnica histopatológica —, o que explica as conclusões distintas entre os estudos.^{1; 8; 12; 17}

Também não houve consenso quanto à extensão do impacto autoimune a médio prazo. Enquanto um estudo prospectivo sugeriu maior prevalência de doença tireoidiana autoimune após a infecção,¹³ revisões de amplo escopo descrevem o fenômeno sobretudo como possível e multifatorial, ressaltando a necessidade de controles adequados e de seguimento prolongado.^{3; 6; 12; 17} Em contraste, coortes de sobreviventes relataram normalização da função tireoidiana em parte substan-

cial dos pacientes, o que relativiza a hipótese de disfunção duradoura universal.²¹

Esse descompasso entre a prevalência aumentada¹³ e a recuperação funcional em seguimento²¹ ajuda a explicar a divergência de conclusões quanto ao verdadeiro “peso” da autoimunidade pós-covid.^{3; 6; 12; 13; 17; 21}

Metanálises e estudos observacionais divergiram em proporções e associações. Enquanto análises agrupadas indicaram alta frequência de alterações (incluindo NTIS) durante a infecção,^{2; 5} estudos em hospitalizados relacionaram anomalias (por exemplo, FT3 baixo) à gravidade e à mortalidade.²⁰ Em contrapartida, em populações convalescentes, observou-se recuperação do eixo tireoidiano.²¹ Essas diferenças de momento de avaliação (fase aguda versus pós-alta), gravidade e desenho (transversal, prospectivo, meta-analítico) explicam conclusões aparentemente díspares sobre prevalência real e valor prognóstico.^{2; 5; 20-21}

Outra fonte de discordância reside na força da evidência para mimetismo molecular. Alguns autores descreveram epítomos compartilhados entre SARS-CoV-2 e autoantígenos, incluindo TPO, como mecanismo plausível para o gatilho autoimune,¹⁹ ao passo que revisões mais amplas não confirmaram uniformemente esse caminho e o citaram apenas como hipótese contributiva dentro de um mosaico de mecanismos.^{3; 12; 17} Essa assimetria de ênfase metodológica reflete, em parte, a escassez de estudos funcionais longitudinais.^{3; 12; 17; 19}

Ainda que as recomendações práticas tendam a convergir para manejo convencional (AINE em quadros leves; corticoide nos refratários ou mais dolorosos; levotiroxina na fase hipo quando clinicamente indicada), persistiram diferenças em taxas de recorrência e ris-



cos reportados, especialmente ao comparar esquemas iniciais (7; 15). Além disso, enquanto revisões de pós-COVID defenderam acompanhamento individualizado e ajustes conforme a evolução (1; 16), análises da fase aguda alertaram que, na NTIS, a reposição hormonal rotineira não teve benefício comprovado e não é recomendada (2). Essas nuances terapêuticas ajudam a justificar por que protocolos e desfechos variaram entre séries (1; 2; 7; 15; 16).

Por fim, parte das divergências pode ter decorrido de viés analítico. Interferências de biotina (gerando TSH falsamente baixo e T3/T4 falsamente elevados) e de heparina (elevando erroneamente o T4 livre) não foram controladas de maneira uniforme nas publicações, o que pode ter inflado as estimativas de disfunção em alguns cenários²⁵⁻²⁷. Soma-se a isso a variabilidade entre os ensaios laboratoriais e as diferenças no momento de coleta das amostras, ampliando a heterogeneidade entre os estudos.^{1; 2; 12; 25-27}

Por outro lado, quando o desfecho avaliado envolvia alterações hormonais da fase aguda, predominantemente NTIS, as estimativas sobre “quem é mais afetado” também divergiram. Coortes de hospitalizados, que já concentravam homens e idosos pela própria gravidade da covid-19, apresentaram mais anomalias de TSH/T3/T4 do que amostras comunitárias ou convalescentes. Isso levou alguns estudos a relativizarem a ideia de maior incidência feminina quando o critério é disfunção inespecífica da doença crítica (NTIS), e não autoimunidade ou tireoidite subaguda.^{2; 5; 20-21} Em síntese, parte da discordância decorre do desfecho escolhido (autoimunidade/TSA versus NTIS) e da janela temporal analisada (fase aguda versus seguimento).

No eixo da autoimunidade pós-covid-19, a literatura oscilou entre relatos de aumento

de prevalência¹³ e evidências de normalização da função tireoidiana no seguimento de sobreviventes²¹. Diante disso, permanece em aberto se a maior incidência observada concentra-se principalmente em indivíduos com doença tireoidiana prévia — por exacerbação — ou se há, de fato, um contingente relevante de casos novos, situação em que o perfil basal da amostra e o tempo de acompanhamento podem influenciar significativamente a percepção de “quem aparece mais”.^{3; 11; 13; 16; 17; 21}

Considerações finais

Esta revisão integrativa aponta uma associação consistente entre a infecção por SARS-CoV-2 e alterações tireoidianas com componente autoimune, com destaque para tireoidite subaguda, tireotoxicose e elevação de autoanticorpos. A fisiopatologia é multifatorial, combinando vias de injúria direta ao tireócito e mecanismos imunoinflamatórios sistêmicos que podem romper a tolerância imunológica e precipitar ou agravar autoimunidade em indivíduos suscetíveis.

Quanto à população mais acometida, os fenótipos autoimunes/TSA mantêm predomínio em mulheres, sobretudo adultas de meia-idade, enquanto alterações funcionais inespecíficas da fase aguda — frequentemente compatíveis com a síndrome do eutireoidiano doente — concentram-se em hospitalizados e acompanham a gravidade da infecção. No seguimento, é comum a tendência à normalização da função tireoidiana em semanas a meses, embora subgrupos possam evoluir com disfunção persistente, o que justifica acompanhamento clínico laboratorial.

No diagnóstico, recomenda-se abordagem guiada pelo quadro clínico: TSH e T4 livre em sintomáticos ou convalescentes com suspeita de acometimento; autoanticorpos



quando houver indício de autoimunidade; e ultrassonografia conforme a necessidade. É essencial considerar interferências analíticas relevantes nesse contexto (por exemplo, biotina e heparina), a fim de evitar interpretações equivocadas.

Quanto ao manejo, permanece válida a estratégia convencional e individualizada: ALNE para TSA leve, corticosteroide nos casos com dor intensa ou refratariedade e levotiroxina na fase hipotireoidiana quando clinicamente indicada; na síndrome do eutireoidiano doente, não há indicação de reposição hormonal rotineira.

Reconhecem-se a heterogeneidade dos estudos (desenhos, janelas temporais e critérios diagnósticos) e possíveis vieses analíticos como fatores que explicam variações nas estimativas e conclusões. Ainda assim, o conjunto das evidências respalda vigilância clínica, diagnóstico criterioso e manejo individualizado, com monitorização no médio prazo para ajustar condutas e identificar casos persistentes.

Referências

1. Çabuk SA, Cevher AZ, Küçükardalı Y. Thyroid function during and after COVID 19 infection: a Review. *touchREV Endocrinol.* 2022 Jun;18(1):58-62. doi: 10.17925/EE.2022.18.1.58.
2. Darvishi M, Nazer MR, Shahali H, Nouri M. Association of thyroid dysfunction and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2022 Oct;13:947594. doi: 10.3389/fendo.2022.947594.
3. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, Balestri E, et al. Thyroid Autoimmunity and SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* 2023 Oct.;12(19):6365. doi: 10.3390/jcm12196365.
4. De Vincentis S, Loiacono S, Zanni E, Sueri R, Monzani ML, Santi D, et al. (2024). Subacute thyroiditis in the SARS-CoV-2 era: a multicentre prospective study. *Eur Thyroid J.* 2024 Jun;13(3):e240083. doi: 10.1530/ETJ-24-0083.
5. Ashrafi S, Hatami H, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH. The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024 Jan;24(1):5. doi: 10.1186/s12902-023-01534-9.
6. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells.* 2023 Mar;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918.
7. Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, Esfahanian F, et al. Subacute thyroiditis following COVID-19: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr;14:1126637. doi: 10.3389/fendo.2023.1126637.
8. Attiq A, Afzal S, Wahab HA, Ahmad W, Kandeel M, Almofti YA, et al. Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in COVID-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:4215-4240. doi: 10.2147/DDDT.S475005
9. Macedo S, Pestana A, Santos L, Neves C, Guimarães S, Duarte-Neto A, et al. Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a COVID-19 autopsy series. *Eur Thyroid J.* 2022 Jul;11(4):e220074. doi: 10.1530/ETJ-220074.



10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
11. Edwards K, Hussain I. Two Cases of Severe Autoimmune Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan;9:23247096211056497. doi: 10.1177/23247096211056497.
12. Gorini F, Vassalle C. A literature review on SARS-CoV-2 and other viruses in thyroid disorders: environmental triggers or no-guilty bystanders? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 29;20(3):2389. doi: 10.3390/ijerph20032389.
13. Rossini A, Cassibba S, Perticone F, Benatti SV, Venturelli S, Carioli G, et al. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: a single center, prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar;14:1126683. doi: 10.3389/fendo.2023.1126683. 31
14. Park GC, Lee HW, Kim JM, Han JM, Kim HI, Shin SC, et al. ACE2 and TMPRSS2 immunolocalization and COVID-19-related thyroid disorder. *Biology (Basel)*. 2022 Apr;11(5):697. doi: 10.3390/biology11050697.
15. Ziaka M, Exadaktylos A. Insights into SARS-CoV-2-associated subacute thyroiditis: from infection to vaccine. *Virology*. 2023 Jun;20(1):132. doi: 10.1186/s12985-023-02103-1.
16. Du SN, Chen JW, Li W, Wang MC, Mao YS. Development of autoimmune thyroid disease after COVID-19 infection: case report. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb;11:1303855. doi: 10.3389/fmed.2024.1303855.
17. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
18. Parihar A, Malviya S, Khan R, Kaushik A, Mostafavi E. COVID-19 associated thyroid dysfunction and other comorbidities and its management using phytochemical-based therapeutics: a natural way. *Biosci Rep*. 2023 Jul;43(7):BSR20230293. doi: 10.1042/BSR20230293.
19. Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VJ. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human endocrinocytes: a prerequisite of post-COVID-19 endocrine autoimmunity? *Pathophysiology*. 2022 Aug;29(3):486-494. doi: 10.3390/pathophysiology29030039.
20. Patel D, Naik D, Kamalanathan S, Tamilarasu K, Sahoo J, Roy A, et al. Thyroid function abnormalities and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Horm Metab Res*. 2023 Mar;55(3):169-175. doi: 10.1055/a-2014-4634.
21. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul;106(8):2208-2220. doi: 10.1210/clinem/dgab349.



22. Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2022 Dec;45(12):2283-2289. doi: 10.1007/s40618-022-01863 x.
23. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
24. Poma AM, Bonuccelli D, Giannini R, Macerola E, Vignali P, Ugolini C, et al. COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest.* 2022 Jan;45(1):209-214. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y. 32
25. Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Niggussie G, Nguyen H, et al. Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin. *Thyroid.* 2021 Aug;31(8):1160-1170. doi: 10.1089/thy.2020.0866.
26. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Dec;65(6):1259-64. doi: 10.1210/jcem-65-6-1259.
27. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid.* 1996 Apr;6(2):79-83. doi: 10.1089/thy.1996.6.79.
28. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact. *J Endocr Soc.* 2021 Apr;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
29. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Jan;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089.



SÍNDROME DE BEHÇET COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA E DESAFIOS TERAPÊUTICOS

Katharine Cecília Silva Ribeiro¹

Sara Sprengel Schempf²

Leonardo Oliveira Mendonça³

Resumo

Introdução: A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença auto inflamatória crônica e multissistêmica, caracterizada por vasculite que afeta vasos de diferentes calibres. Sua etiologia é desconhecida e a apresentação clínica é variada, com manifestações como úlceras orais e genitais recorrentes, lesões cutâneas, uveíte e, em casos graves, comprometimento neurológico, gastrointestinal e vascular. O diagnóstico é clínico, baseado em critérios do International Study Group for Behçet's Disease. O tratamento inclui colchicina e imunomoduladores, podendo envolver agentes biológicos em casos mais severos. Este trabalho relata um caso clínico registrado na Re.BR.A.ID (CAAE: 73174223.1.1001.0068), com quadro complexo, refratário ao tratamento convencional e marcado por intolerância medicamentosa. O relato reforça a importância do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar frente a formas atípicas e de difícil controle da SB **Metodologia:** O estudo trata-se de um relato de caso descritivo, retrospectivo e qualitativo, baseado em dados coletados em consulta presencial e no prontuário eletrônico da paciente entre março e agosto de 2025. As informações foram analisadas para descrever quadro clínico, diagnóstico, tratamento e evolução. O projeto foi aprovado pelo CEP da Re.BR.A.ID (CAAE 73174223.1.1001.0068), com TCLE assinado pela paciente. **Resultados e discussão:** O caso apresentado evidencia os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de

Behçet, destacando sua capacidade de mimetizar outras condições, como a herpes genital. A paciente apresentou a tríade clássica da doença (úlceras orais, genitais e uveíte), além de artralgia e comprometimento gastrointestinal. Apesar da ausência do marcador genético HLA-B51, o diagnóstico foi mantido com base na avaliação clínica. O tratamento foi dificultado pela refratariedade aos imunossupressores e biológicos utilizados, como Adalimumabe, Golimumabe e Azatioprina, além de efeitos adversos importantes com a pulsoterapia. O caso reforça a importância do diagnóstico diferencial clínico e a necessidade de novas abordagens terapêuticas para casos graves e resistentes da SB. **Conclusão:** Este relato de caso ilustra a complexidade diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Behçet, ressaltando sua apresentação multissistêmica e a refratariedade aos tratamentos convencionais. A paciente apresentou a tríade clássica da doença, mas com início atípico e ausência de marcadores genéticos, dificultando o diagnóstico inicial. A falha terapêutica com múltiplos imunossupressores reforça a necessidade de uma abordagem individualizada, multidisciplinar e centrada no paciente. O caso também destaca o valor dos relatos clínicos na identificação de padrões e na formulação de hipóteses diagnósticas, contribuindo para o manejo adequado e o suporte integral a pacientes com SB.

Palavras-chave: Síndrome de Behçet; Vasculite; Refratariedade terapêutica.

^{1,2} Bacharelado em Medicina, Universidade Santo Amaro, SP.

³ Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP.



Introdução

A síndrome de Behçet foi descrita por Hipócrates no ano 5 A.C, sendo observada ulcerações bucais e genitais associadas à inflamação ocular. Em 1937, Hulusi Behçet, dermatologista turco, caracterizou a doença anunciando a coexistência de estomatites, ulcerações genitais e envolvimento ocular^{1 2}.

A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença auto inflamatória crônica multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por vasculite de vasos de calibres variados. Sua apresentação clínica é heterogênea, envolvendo principalmente úlceras orais e genitais recorrentes (“úlceras bipolares”), lesões cutâneas (“pseudofoliculite”), uveíte e, em casos mais graves, acometimento neurológico, gastrointestinal e vascular. O diagnóstico da SB é eminentemente clínico, baseado em critérios estabelecidos, como os do International Study Group for Behçet's Disease (ISG), que incluem úlceras orais recorrentes associadas a pelo menos dois dos seguintes: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, lesões cutâneas ou teste de patergia positivo. O tratamento preventivo de crises é com a colchicina e o uso de imunomoduladores e/ou biológicos é guiado pela manifestação clínica subjacente. Casos grave, refratários ou recalcitrantes são reportados na literatura, principalmente por apresentarem evolução agressiva, múltiplas recorrências e resposta limitada às terapias convencionais^{1 2 3 4 5}.

Este trabalho tem como objetivo a relatar um caso de Síndrome de Behçet que apresentou um quadro clínico complexo e desafiador, tanto com resposta terapêutica insatisfatória a múltiplos imunossuppressores quanto com eventos adversos complexos e intolerância medicamentosa. O caso destaca a importância do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar em pacientes com apre-

sentações atípicas da doença, bem como os desafios no manejo de casos refratários.

Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como um Relato de Caso de natureza descritiva, com abordagem retrospectiva e qualitativa. A coleta de dados foi realizada no ambulatório de imunologia do Complexo de Saúde Dr. Wladimir Arruda, e as informações clínicas relevantes foram obtidas durante uma consulta presencial com a paciente. O período de análise compreendeu os dados registrados no prontuário eletrônico da paciente entre março de 2025 e agosto de 2025. As informações foram extraídas, organizadas e analisadas de forma criteriosa para a elaboração do relato, com foco na apresentação do quadro clínico, diagnóstico, tratamento e evolução. Em atendimento às diretrizes éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Re.BR.A.ID - Rede Brasileira de Doenças Autoinflamatórias e Imunodesregulatórias, sob o número de CAAE 73174223.1.1001.0068, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido da paciente para a publicação do caso.

Resultados e discussão

A paciente é do sexo feminino, branca, 26 anos, solteira, natural e residente de São Paulo, farmacêutica em análises clínicas, o quadro clínico da paciente iniciou -se com úlceras genitais recorrentes, e apesar de exames laboratoriais e biópsia serem consistentemente negativos para vírus. Após seis meses de tratamento ineficaz com aciclovir, a paciente realizou exames hematológicos, os quais revelaram alterações. A partir de então,



a investigação diagnóstica foi ampliada, envolvendo diversas especialidades médicas, incluindo reumatologia, oftalmologia e gastroenterologia, culminando no diagnóstico de Síndrome de Behçet.

As manifestações clínicas da paciente eram multissistêmicas e altamente incapacitantes. As úlceras bipolares (orais, genitais e anais) eram uma queixa constante, com 3-4 episódios semanais, afetando lábios, canto da língua e mucosa jugal na boca, e grandes lábios na região genital. Além disso, a paciente apresentava feridas estomacais, confirmadas por endoscopia digestiva alta, e um intenso envolvimento articular, caracterizado por artralgia, edema, hiperemia, dor e limitação de movimento, com agravamento ao final do dia e em dias frios. Durante as crises, a paciente também desenvolvia uveíte, manifestada por dor, coceira, sensação de 'areia no olho' e visão embaçada, além de vasculite, com o surgimento de pequenos vasos estourados nas pernas, e foliculite ocasional. As crises eram de início súbito e remissão espontânea em 1-2 dias, porém com variabilidade na apresentação e nos locais afetados.

Durante as crises, esperava-se encontrar elevação de marcadores inflamatórios como PCR, VHS e Proteína Amiloide A, além de leucocitose com neutrofilia. O HLA B51, um marcador de predisposição genética para SB, era negativo no caso da paciente, o que, no entanto, não descartava o diagnóstico.

O curso da doença foi marcado por uma resposta terapêutica insatisfatória a múltiplos imunossupressores. O tratamento inicial com Adalimumabe resultou em uma melhora parcial das recidivas (de 4-5 vezes/mês para 1-2 vezes/mês), mas foi associado a inchaço facial. O Golimumabe, não trouxe melhora e causou múltiplos efeitos colaterais.

Azatioprina e Prednisolona, usados entre os imunossupressores, mostraram-se ineficazes. A pulsoterapia com Metilprednisolona também não obteve resultados, levando a inchaço, dor, desconforto gastrointestinal e piora das úlceras e do inchaço articular. Desde outubro de 2024, a paciente não estava em uso de DMARDs (Drogas Modificadoras da Doença Antirreumáticas), dependendo apenas de tratamento sintomático com AINEs, tramadol, codeína e morfina, e necessitando de hospitalizações frequentes, onde recebia Prednisolona em altas doses sem resolução efetiva dos sintomas, apenas inchaço. Em 1 de abril de 2025, houve uma nova tentativa de tratamento, onde se iniciou o uso de colchicina 0,5 mg ao dia, entretanto apresentou exacerbação dos efeitos colaterais descritos em bula (diarreia, desconforto estomacal, hemorroida, estufamento), suspendeu uso após 7 dias de tratamento, o medicamento foi trocado por colchicina francesa 1mg ao dia e ainda assim apresentou mais efeitos colaterais do que benefícios do uso, cessando a utilização do medicamento.

O presente caso ilustra os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Behçet, uma doença rara e complexa que pode mimetizar outras condições, como a herpes genital, como ocorreu inicialmente com a paciente. A paciente em questão apresentava a tríade clássica de úlceras orais, genitais e uveíte, além de outras manifestações como artralgia e envolvimento gastrointestinal, que reforçam o diagnóstico ^{1 2}.

Apesar da ausência do HLA B51, um marcador genético associado à predisposição para SB, o diagnóstico não foi descartado, o que corrobora a importância da avaliação clínica abrangente ^{3 4}.

O curso da doença na paciente foi desafiador devido à refratariedade ao tratamento.



Diversos imunossupressores, incluindo biológicos como Adalimumabe e Golimumabe, além de Azatioprina e corticosteroides, foram utilizados sem sucesso duradouro. A pulsoterapia com Metilprednisolona, uma abordagem para casos graves, também se mostrou ineficaz e com efeitos colaterais significativos. A colchicina, mencionada como um tratamento fundamental para a SB por sua capacidade de inibir a migração neutrofilica, não foi detalhada no regime terapêutico da paciente, mas é um pilar no manejo da doença, especialmente para as manifestações mucocutâneas e articulares ⁵.

Este caso reforça a importância de considerar a Síndrome de Behçet em pacientes com úlceras orais e genitais recorrentes, mesmo na ausência de marcadores genéticos típicos ou quando a apresentação inicial mimetiza outras condições. A refratariedade ao tratamento convencional destaca a necessidade de pesquisas contínuas para identificar novas terapias e aprimorar o manejo de pacientes com SB grave e refratária ^{6 7}.

Considerações finais

Os relatos de caso contribuem muito para a comunidade médica auxiliando a identificar os padrões de lesão e formular uma hipótese diagnóstica se baseando no quadro sintomático que seguem o perfil da tríade clássica desta doença (úlceras genitais e úlceras orais recorrentes associadas à uveíte).

Este relato de caso descreve a complexa jornada diagnóstica e terapêutica de uma paciente com Síndrome de Behçet, destacando a natureza multissistêmica e a refratariedade da doença a tratamentos convencionais. A apresentação atípica inicial, a ausência de marcadores genéticos clássicos e a resposta insatisfatória a múltiplos imunossupressores

ressaltam a necessidade de uma abordagem diagnóstica e terapêutica individualizada e multidisciplinar. O caso enfatiza a importância da suspeita clínica precoce, da investigação aprofundada e do suporte psicossocial para pacientes com Síndrome de Behçet, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico a longo prazo.

Referências

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335 (8697):1078-80.
2. Yazici H, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a rheumatological perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49 (11):1989-95.
3. Direskeneli H, Mumcu G. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol*. 2023;247:109263.
4. Jesus AA, Silva CA, Oliveira S. Behçet Syndrome: Looking for Evidences. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2006 [citado 2025 ago 20];46(2):129- 36.
5. Souza WN, Oliveira LC, Costa JM. Desafios diagnósticos da Síndrome de Behçet: uma revisão sistemática. *Rev Bras Anal Clin [Internet]*. 2020 [citado 2025 ago 20];52(4):335 43.
6. Oliveira LR, Costa DA, Pereira FB, et al. Síndrome de Behçet 2022: avanços e perspectivas [Internet]. São Paulo: Internet Médica; 2022 [citado 2025 ago 20].
7. Hatemi G. Behçet's syndrome: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2024 [citado 2025 ago 20]. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=21652>.



PREVALÊNCIA DE ÓBITOS POR INFECÇÕES NOSOCOMIAIS EM PACIENTES DE LONGO PERÍODO DE INTERNAÇÃO NO HOSPITAL GERAL DO GRAJAÚ

Arthur Fernandes de Queiroz¹

Juliane Calixto Pires²

Clara Rodrigues³

Resumo

Introdução: As infecções nosocomiais são adquiridas durante a permanência em unidades de saúde, transmitidas por profissionais, outros pacientes ou superfícies contaminadas. Representam um grave problema global, causando cerca de 40 mil mortes por ano. No Brasil, há poucos estudos sobre sua incidência e fatores de risco. As infecções mais comuns são urinárias, respiratórias, de feridas cirúrgicas e de pele, com destaque para a pneumonia. Idosos acima de 80 anos são os mais afetados. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico dos óbitos por infecções nosocomiais no Hospital Geral do Grajaú em São Paulo. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo, baseado na coleta de dados a partir de informações do passado, através da análise de registros em prontuários sobre causas de óbitos por infecções nosocomiais, realizado no Hospital Geral do Grajaú em São Paulo. **Resultados:** Foram analisados 455 prontuários de pacientes internados por mais de 30 dias entre junho de 2019 e junho de 2024. Desses, 231 morreram em decorrência de infecção nosocomial, tendo como principais causas o choque séptico ou a septicemia. **Discussão:** Verificou-se, inicialmente, que o número de indivíduos com idade superior a 60 anos foi aproximadamente o dobro em comparação àqueles com menos de 60 anos (139 versus 60 indivíduos, respectivamente). A partir de uma análise comparativa entre esses dois grupos etários,

utilizando o teste do qui-quadrado, constatou-se que 33,1% de todas as infecções registradas foram do trato respiratório ($p=0,0500$). **Conclusão:** As mortes decorrentes de infecções nosocomiais foram mais prevalentes entre os indivíduos com idade superior a 60 anos. Dentre essas infecções, as do trato respiratório foram as que mais contribuíram para os óbitos.

Palavras-chave: Epidemiologia; Infecções Hospitalar; Mortalidade.

Introdução

As infecções nosocomiais são infecções adquiridas por pacientes durante sua estadia em unidades de saúde. Estas infecções são distintas do motivo da internação, podendo se manifestar durante ela ou após a alta. São consideradas infecções hospitalares aquelas em que sua manifestação ocorre 48-72 horas após internação do enfermo.^{1,2}

Tais contaminações podem ser ocasionadas por diversos agentes patológicos, como bactérias, vírus, fungos, entre outros microrganismos; podendo surgir através do contato com profissionais da saúde, pacientes no mesmo ambiente hospitalar ou superfícies contaminadas, como a esterilização de instrumentos, higiene e protocolos de segurança inadequados.^{3,4}

Em um contexto mundial, as infecções nosocomiais estão entre os problemas mais

¹⁻² Discente do 4º ano do Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro

³ Mestra em Ciências da Saúde, Docente do curso de graduação em Medicina na Universidade Santo Amaro



importantes no sistema de saúde, dado que o número de exames diagnósticos solicitados por médicos e clínicos gerais é insuficiente. Ademais, o aumento da terapia antibiótica inadequada resultou em um problema epidemiológico, onde a resistência torna o tratamento das patologias infecciosas mais complexas. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 40.000 mortes anuais estão associadas as infecções hospitalares.¹

Em um contexto nacional, apesar de sua importância, há poucos estudos brasileiros sobre a incidência, fatores de risco e tipo de infecções nosocomiais. No entanto, sabe-se que os idosos são os mais afetados. No Brasil e no México, a maior parte das instituições médicas dependem do governo e instituições de políticas de controle de infecção, logo, enfrentam problemas como recursos limitados para cuidados de saúde e falta de consciência da importância da prevenção dessas moléstias contagiosas.⁵

Entre as infecções nosocomiais mais frequentes estão as infecções do trato urinário e respiratório, feridas pós-operatórias ou de sítio cirúrgico e infecções de pele; sendo a pneumonia a mais destacada entre elas. É necessário que a busca por características sociodemográficas e clínicas do paciente sejam identificadas e tratadas, visto que complicações podem evoluir à infecção generalizada e possivelmente a óbito.^{1,6}

Os idosos pertencem a principal faixa etária atingida pelas infecções hospitalares, e a maior taxa de mortalidade está entre aqueles maiores de 80 anos. Além disso, a maior parte apresentou a hipertensão arterial como comorbidade prévia e o principal motivo da internação sendo cirúrgico devido a alguma fratura. Estudos registraram a prevalência de idosos do sexo feminino, por possuírem maior predomínio de doenças crônicas. No entanto,

é importante destacar que a fase adulta (20 a 29 anos) do sexo masculino apresenta alta mortalidade, devido à baixa procura de atendimento comparado ao sexo feminino. Estima-se que a população idosa aumente ao longo dos próximos anos devido ao aumento da expectativa de vida, logo, é essencial que a prevenção e tratamento das infecções sejam aprimoradas e aplicadas. Além do mais, é fato que maior tempo de internação refletirá em maior exposição a microrganismos e aumento do risco a complicações clínicas.^{5,7}

Com o objetivo de diminuir as infecções e óbitos causadas por elas, campanhas de higiene das mãos e a administração de antibióticos foram as medidas mais efetivas em países desenvolvidos. Além do mais, a monitorização e registro metódico da epidemiologia de cada setor hospitalar, diagnósticos microbiológicos viáveis e adoção de procedimentos seguros e adequados são outras medidas para um controle efetivo das infecções. As ações para diminuição de infecções em países com recursos limitados devem ser eficazes e de baixo-custo, com base em suas condições.^{1,6}

Por conseguinte, é fato que é de extrema importância que medidas sejam aplicadas para a diminuição das infecções nosocomiais e, conseqüentemente, óbitos causados por elas; visto que, até 50% das infecções podem ser evitadas se tomadas as medidas de prevenção corretas. Ademais, reduzindo as contaminações, diminui-se também o gasto extra e a ocupação de leitos no setor hospitalar.⁶

Objetivo geral

Descrever o perfil epidemiológico dos óbitos por infecções nosocomiais em um Hospital Geral do Município de São Paulo.



Objetivos específicos

1. Analisar os dados sobre as infecções hospitalares mais comuns em pacientes internados por mais de um mês em um Hospital Geral.
2. Correlacionar faixa etária mais afetada, tipos de infecção e conseqüentemente quais delas mais evoluem a óbito.
3. Delinear o panorama epidemiológico das infecções nosocomiais.

Metodologia

Tipo de pesquisa

Realizado pesquisa de campo, de caráter epidemiológico, transversal e descritivo, baseado na coleta de dados a partir de informações do passado, através da análise de registros em prontuários sobre causas de óbitos por infecções nosocomiais, realizada no Hospital Geral Grajaú – HGG, referência na Região Sul do Município de São Paulo.

Local de pesquisa

A pesquisa foi realizada no Hospital Geral do Grajaú (HGG) localizado na zona sul da cidade de São Paulo. É um hospital-escola público estadual, com gestão do Instituto de Responsabilidade Social Sírio-Libanês (IRSSL).

Casuística (amostra)

Amostra selecionada por meio de pesquisa em prontuário eletrônico do sistema MV, disponibilizados pelo serviço SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital Geral Grajaú, tendo como meta prontuários médicos de pacientes internados, que evoluíram à óbito por infecção hospitalar nos

últimos 5 anos, do período de junho de 2019 à junho de 2024.

Instrumentos da pesquisa

Utilizado formulário próprio para coleta de dados em prontuário eletrônico, contendo informações como idade, sexo, tempo de internação, causa de óbito e outras comorbidades.

Aspectos éticos da pesquisa

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Santo Amaro (727/2024) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HGG (anexo 1). Para a realização da pesquisa estão anexados dois termos, sendo eles, Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Compromisso de Confidencialidade, onde está esclarecido o objetivo, riscos e benefícios da pesquisa e garantido o sigilo e responsabilidade com os dados coletados respectivamente.

Coleta de dados

Foram coletados dos prontuários eletrônicos: Idade, sexo, tempo de internação, outras comorbidades e causa do óbito. Essas informações foram organizadas em planilhas do software Microsoft Excel®, sem identificar os participantes e como critério de confiabilidade, foi utilizado dupla digitação com correção de divergências.

Critérios de inclusão

Pacientes internados no período de junho de 2019 à junho de 2024, por mais de 30 dias e que adquiriram infecções nosocomiais dentro do hospital geral do Grajaú e que evoluíram à óbito.



Critérios de exclusão

Pacientes que não estavam na ala de internação do Hospital Geral do Grajaú. Pacientes que não possuíam todos os dados necessários para a pesquisa registrado em prontuário médico. Pacientes que adquiriram infecções antes de 48 horas de internação.

Plano de análise dos resultados

Os dados coletados foram avaliados individualmente, sendo elaboradas tabelas e/ou gráficos para análise e melhor compreensão de resultados. Os dados foram organizados em planilhas do software Microsoft Excel® e utilizou-se como critério de confiabilidade dupla digitação com correção das divergências.

Resultados

Durante a coleta, selecionamos todos os pacientes que evoluíram a óbito por infecção nosocomial entre todos pacientes mais de 30 dias de internação entre os períodos de junho de 2019 e junho de 2024. Cada prontuário foi analisado individualmente verificando a causa da morte e o tipo de infecção, entre eles: respiratório, urinário, abdominal, cutâneo, hematogênico, não especificado e misto. Somente foram considerados óbitos em que a principal causa foi descrita como “Choque séptico” ou “Septicemia”. Analisamos 455 prontuários no total, dos quais, 231 pacientes morreram por infecções hospitalares, enquanto o restante foi excluído da análise por não terem infecção como causa principal de óbito.

Para a análise estatística, desconsideramos o foco hematogênico, por ter um número desprezável (4 casos) e não especificado (21 casos) pela falta de precisão e especificidade; posto isso, analisamos 199 casos. A análise inicial revelou que o número de pacientes

com idade superior a 60 anos foi aproximadamente o dobro em relação aos com menos de 60 anos (139:60). A aplicação do teste estatístico do qui-quadrado evidenciou que 66,9% das infecções do trato respiratório foram em pacientes acima de 60 anos, com $p = 0,0500$, indicando uma associação estatística marginalmente significativa e clinicamente relevante.

Tabela I - Distribuição dos óbitos por tipo de infecção e faixa etária

Focos de infecção	Abaixo de 60 anos	Acima de 60 anos	Total	% <60 anos	% >60 anos
Respiratório	42	85	127	33,10%	66,90%
Urinário	10	37	47	21,30%	78,70%
Abdominal	5	4	9	55,60%	44,40%
Cutâneo	4	22	26	15,40%	84,60%
Soma dos focos	60	139			

Fonte: Autores, 2025.

Tabela II - Prevalência de comorbidades por gênero e faixa etária

Faixa etária	Mulheres com DM	Mulheres com HAS	Homens com DM	Homens com HAS
Abaixo de 60	10,25%	13,56%	27,78%	25,40%
Mais que 60	89,75%	86,44%	72,22%	74,60%
Total de casos	39	59	36	63

Fonte: Autores, 2025.

Tabela III - Comparação entre a faixa etária e a quantidade de infecções por gênero

Faixa etária	Mulheres	Homens
Abaixo de 60	23,76%	37,70%
Acima de 60	76,24%	62,30%
Total de casos	101	130

Fonte: Autores, 2025.

Discussão

O objetivo do estudo foi analisar o perfil epidemiológico do Hospital Geral do Grajaú, e estimou-se que, com base na literatura, a faixa etária mais acometida seria de idosos e o trato respiratório seria o principal foco infeccioso. Os dados coletados confirmaram as expectativas, sendo 139 óbitos de idosos (60+ anos) e 60 óbitos (<60 anos); e 127 casos



correspondem a infecções do trato respiratório.

Na análise realizada houve uma maior prevalência de infecções respiratórias (75,14%), em comparação aos dados europeus (41%), possivelmente pode estar relacionada a características específicas da população atendida, como maior gravidade clínica e maior necessidade de suporte ventilatório, que elevam o risco de infecções respiratórias, especialmente pneumonia associada à ventilação. Além disso, as infecções urinárias (27,8%) e cutâneas (15,3%) apresentaram prevalência parecidas aos dados europeus (22% e 15%, respectivamente). A incidência de infecções gástricas (5,32%), também foi semelhante aos casos (7%) observados na Europa.¹¹

O Brasil destacou-se como um dos países mais afetados pelo vírus do COVID-19. Até janeiro de 2021, o Brasil ocupava a terceira posição mundial em número de casos confirmados, com 8.638.249 casos e 212.831 mortes, atrás dos Estados Unidos e da Índia. Além disso, o Brasil foi apontado como um dos países com maior número de novos casos durante a pandemia, principalmente no segundo semestre de 2020. Entretanto, pelas informações coletadas nos prontuários do hospital, nos períodos de 2020 e 2021 não foi encontrado um aumento no número de mortes por infecção nosocomial nesse período em comparação com os anos anteriores. Um dos fatores que possa ter influenciado foi uma possível subnotificação dos casos de COVID-19, falta de especificidade nas declarações de óbito ou até mesmo óbitos antes dos trinta dias de internação.¹²

Quando comparado a prevalência de infecções nosocomiais por gêneros, nota-se que o gênero masculino sobrevalou em 28,71% em relação ao gênero feminino. Ao

analisar os pacientes acima de 60 anos, houveram 81 casos no gênero masculino e 77 casos no gênero feminino, logo a diferença entre os mesmos foi discreta. Entretanto, quanto aos pacientes jovens, a proporção foi de 49 homens : 24 mulheres, evidenciando que em pacientes jovens houve uma notável diferença entre os gêneros. Em relação aos dados europeus, não houveram diferenças significantes entre os gêneros.¹¹

O atual estudo possui uma amostra relativamente pequena e limitada, diminuindo a quantidade de análises com significância estatísticas possíveis. Portanto, estudos futuros ainda são necessários. Para evitar essas limitações, seria necessário aumentar o intervalo de tempo coletado ou a quantidade de hospitais selecionados. Além disso, a análise foi realizada apenas pacientes que evoluíram a óbito. Portanto, não foi possível analisar a mortalidade e uma parte do impacto das infecções nosocomiais na saúde pública.

Considerações finais

Os dados demonstraram que 69,8% dos óbitos por infecções hospitalares ocorreram entre indivíduos com idade maior de 60 anos, confirmando a maior vulnerabilidade dessa faixa etária. O trato respiratório foi responsável por 127 óbitos de um total de 199 casos. Os resultados reforçam a necessidade de atenção especial aos idosos, uma vez que essa população, em geral, apresenta maior incidência de comorbidades, fragilidade física e um sistema imunológico comprometido, fatores que os tornam mais suscetíveis a infecções graves. Diante disso, ressalta-se a relevância de medidas rigorosas de prevenção e controle das infecções nosocomiais, sobretudo aquelas que acometem o trato respiratório, por meio de práticas de profilaxia, vigilância



contínua, diagnósticos precoces e tratamentos adequados. A implementação eficaz dessas estratégias pode reduzir significativamente a ocorrência de óbitos evitáveis e melhorar os desfechos clínicos entre os pacientes hospitalizados, especialmente os mais idosos.

O atual estudo possui uma amostra relativamente pequena e limitada, diminuindo a quantidade de análises com significância estatísticas possíveis. Portanto, estudos futuros ainda são necessários. Para evitar tais limitações, seria necessário aumentar o intervalo de tempo coletado ou a quantidade de hospitais selecionados. Além disso, a análise foi realizada apenas pacientes que evoluíram a óbito. Portanto, não foi possível analisar a mortalidade e uma parte do impacto das infecções nosocomiais na saúde pública.

Referências

1. Lemiech-Mirowska E, Kiersnowska Z, Michałkiewicz M, Depta A, Marczak M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Ann Agric Environ Med*. 2020 Jun 5.
2. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 May;32(5):320–7.
3. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6(1):130.
4. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Nov;40(10):1–18.
5. Ribas RM, Gontijo Filho PP. Comparing hospital infections in the elderly versus younger adults: an experience in a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2003 Jun;7(3):210–5.
6. Murni I, Duke T, Triasih R, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Prevention of nosocomial infections in developing countries: a systematic review. *Paediatr Int Child Health*. 2013 May;33(2):61–78.
7. Sousa ÁFL, Queiroz AAFLN, Oliveira LB, Moura LKB, Andrade D, Watanabe E, et al. Deaths among the elderly with ICU infections. *Rev Bras Enferm*. 2017 Aug;70(4):733–9.
8. Li Y, Gong Z, Lu Y, Hu G, Cai R, Chen Z. Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: A systematic review. *Int J Surg*. 2017 Jun;42:164–9.
9. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al.
10. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013 Dec;173(22):2039–46.
11. Iacovelli V, Gaziev G, Topazio L, Bove P, Vespasiani G, Finazzi Agrò E. Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologia*. 2014;81(4):222–7.
12. Raofi S, Pashazadeh Kan F, Rafiei S, Hosseinpalangi Z, Noorani Mejareh Z, Khani S, et al. Global prevalence of nosocomial infection: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2023 Jan 27;18(1):e0274248.



13. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20–36. PMID: 33664170.



O PAPEL DO INTERFERON NA FISIOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E AS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DE ANTICORPOS ANTI RECEPTOR DE INTERFERON E DE INIBIDORES DE JANUS QUINASE OU TIROSINA QUINASE 2: UMA REVISÃO NARRATIVA

Felipe Jordão Bellangero¹
Nilton Salles Rosa Neto²

Resumo

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma atividade aberrante do sistema imune, levando a uma ampla gama de manifestações clínicas. Por conta disso, os sintomas inespecíficos podem levar os profissionais da saúde a propor vários diagnósticos diferenciais, ou seja, frequentemente há atraso no diagnóstico. Febre, fadiga e artralgia são os sintomas mais observados no início da doença, mas rash malar e manifestações cutâneas também são comuns. O tratamento padrão recomendado inclui antimaláricos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides, no entanto, seus alvos são inespecíficos. Portanto, recentes avanços terapêuticos mostram novas perspectivas terapêuticas com alvos específicos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **Metodologia:** Análise de artigos científicos publicados entre 2000 e 2025 na base de dados PubMed, com critérios específicos de inclusão e exclusão e análise temática. Para a confecção da tabela, foi realizada extração de dados de bulas profissionais dos medicamentos contidos no trabalho, de acordo com o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resultados e discussão:** Entre todos os medicamentos comparados, o anifrolumabe, um anticorpo monoclonal anti receptor de interferon, é o único disponível para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico no Sistema Único de Saú-

de, e mostrou eficiência na redução das manifestações cutâneas. Além disso, em alguns casos, foi possível proporcionar resposta renal completa para pacientes com nefrite lúpica. Os demais medicamentos, inibidores de Janus quinase e Tirosina quinase 2, estão disponíveis no Brasil apenas para o tratamento de outras doenças, mas alguns também apresentaram resultados promissores, reduzindo a expressão de interferons e citocinas inflamatórias, reparando o endotélio, ou resolvendo manifestações articulares e cutâneas na maioria dos pacientes. **Conclusão:** A pesquisa indica que as novas terapias, embora sejam caras e pouco acessíveis, vêm ampliando as possibilidades de manejo do lúpus eritematoso sistêmico, oferecendo abordagens mais específicas e seguras para diferentes manifestações da doença, principalmente o upadacitinibe e deucravacitinibe.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Quadro clínico; Anticorpo anti receptor de interferon; Inibidor de Janus quinase; Inibidor de Tirosina quinase 2.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma atividade aberrante do sistema imune e apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo sintomas renais,

¹Bacharelado em Medicina, Universidade Santo Amaro, SP.

²Orientador, Universidade Santo Amaro, SP.



dermatológicos, neuropsiquiátricos e cardiovasculares. O LES é um importante problema social e de saúde pública, pois os medicamentos e a abordagem multidisciplinar conseguem controlar os sintomas e atrasar o progresso da doença, mas não podem curá-la completamente. Portanto, é fundamental realizar o diagnóstico cedo para começar o tratamento o quanto antes¹.

No entanto, devido à heterogeneidade do LES, isto é, ausência de sintomas específicos e o amplo espectro de possíveis órgãos acometidos, frequentemente há atraso no diagnóstico. Em um estudo observacional que mapeou a jornada de pacientes com lúpus, o atraso mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 24 meses. Apenas 28,4% dos pacientes receberam um diagnóstico precoce, enquanto 55,6% foram diagnosticados após 12 meses e consultaram três médicos antes do diagnóstico².

Quadro clínico

O lúpus eritematoso sistêmico é caracterizado pela formação de auto anticorpos dirigidos contra células e tecidos saudáveis do corpo todo. Desta forma, ocorre uma resposta exagerada dos linfócitos B e T, além de uma perda da tolerância imunológica contra auto-antígenos. A produção e eliminação defeituosa de anticorpos, a circulação e deposição tecidual de complexos imunes, além da ativação do sistema complemento e de citocinas, contribuem para manifestações clínicas que variam desde fadiga leve e dor nas articulações até danos graves e potencialmente fatais a órgãos³.

Os diversos sintomas clínicos nem sempre ocorrem simultaneamente e podem se desenvolver em qualquer fase da doença. Nos estágios iniciais, médicos de diferentes especialidades frequentemente propõem vários

diagnósticos diferenciais ou identificam apenas um aspecto da doença, sem reconhecer os sintomas como parte do LES. Febre, fadiga e artralgia são os sintomas inespecíficos mais frequentemente observados no início da doença. Além disso, edema articular adicional ou um rash malar, particularmente em mulheres em idade fértil, são favoráveis ao diagnóstico de LES⁴.

Manifestações cutâneas ocorrem em cerca de 75% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ao longo da doença, sendo o primeiro sinal em um quarto dos casos. O sistema musculoesquelético está envolvido em cerca de 90% dos pacientes. Além de mialgia e artralgia, pode ocorrer artrite em pequenas e grandes articulações. Tendovaginite e sinovite podem ser detectadas por ultrassonografia e/ou ressonância magnética. A artrite crônica recorrente, especialmente nas articulações dos dedos, pode levar à deformação articular sem sinais radiológicos de erosões. Essa doença articular deformante, mas não destrutiva, é chamada de artropatia de Jaccoud. Cerca de 50% dos pacientes com LES desenvolvem comprometimento renal. Neste sentido, a nefrite lúpica é uma glomerulonefrite, tipicamente com proteinúria e hematuria (particularmente hemácias dismórficas), além de cilindros hemáticos no sedimento urinário. Por fim, a forma mais comum de comprometimento pulmonar é a pleurisia seca ou úmida (entre 40% e 60%), e o sistema nervoso central é afetado em cerca de 15% a 50% dos pacientes, causando sintomas inespecíficos, como cefaléia⁴.

Com relação a manifestações raras, foi observado que as manifestações gastrointestinais foram mais frequentes do que o esperado, possuindo uma prevalência variando de 0,5% a 10,7%. As manifestações pulmonares mais raras identificadas foram doença pulmo-



nar intersticial, pneumonia lúpica e síndrome do pulmão encolhido, relatadas em 4%, 3% e 1,5% dos pacientes, respectivamente. Miocardite e hipertensão pulmonar também foram descritas raramente em pacientes com LES, com prevalência variável entre 0,4–16% e 1–14%, respectivamente. As manifestações oculares no LES incluíram algumas manifestações raras e a retinopatia lúpica, descrita em 1,2–28,8% dos casos. Por fim, meningite asséptica e coréia foram confirmadas como manifestações raras, descritas em menos de 1% dos casos⁵.

Curiosamente, em um grande coorte de pacientes com início recente de lúpus eritematoso sistêmico, o início da doença em idades mais jovens parece estar correlacionado a um perfil imunológico mais ativo, enquanto o início tardio está associado a uma maior incidência de comorbidades².

Diagnóstico

O diagnóstico do LES baseia-se em achados clínicos característicos na pele, articulações, rins e sistema nervoso central, assim como em parâmetros sorológicos, como os anticorpos antinucleares (FAN), em especial os anticorpos contra o DNA de fita dupla (dsDNA). Se o lúpus eritematoso sistêmico (LES) for suspeitado com base nos achados clínicos, exames laboratoriais podem apoiar o diagnóstico. Inicialmente, recomenda-se um exame laboratorial de triagem. Uma velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada é característica do LES ativo, a proteína C reativa (PCR) geralmente está normal ou apenas levemente elevada. O hemograma padrão ou diferencial pode revelar citopenias, como trombocitopenia e/ou leucopenia e linfopenia, assim como outras alterações hematológicas, como anemia hemolítica autoimune. Os parâ-

metros renais devem incluir creatinina sérica, exame de urina e sedimento urinário⁴.

Os anticorpos antinucleares (FAN) devem ser analisados por meio de testes de imunofluorescência indireta. Em pacientes com resultado positivo para FAN e padrão de fluorescência homogêneo, é útil determinar os anticorpos anti dsDNA, pois eles aumentam vários meses antes de uma reativação da doença, e o curso do LES é caracterizado por exacerbações e remissões. Os achados do ELISA devem ser confirmados por radioimunoensaio. Além dos anticorpos anti-dsDNA (prevalência de 70 a 98%), os anticorpos anti-Sm (prevalência de 14 a 40%) são marcadores específicos do LES. Os níveis de C3 e C4 devem ser determinados como indicadores de consumo ou deficiência do complemento⁴.

Abordagem terapêutica e tratamento

O tratamento recomendado para o lúpus eritematoso sistêmico inclui antimaláricos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e varia de acordo com a gravidade e manifestações clínicas da doença. Terapias adjuvantes apropriadas incluem suplementação de vitamina D e cálcio para prevenção da osteoporose em pacientes que fazem uso de corticosteroides, também foram recomendados anti-hipertensivos e estatinas. É recomendado que todos os pacientes com LES recebam educação, aconselhamento e apoio, especialmente no que diz respeito ao manejo da complexidade e imprevisibilidade da doença. Além disso, é necessário realizar um cuidado multidisciplinar, envolvendo nefrologistas, reumatologistas e outros especialistas adequados⁶.

Recentes avanços terapêuticos mostram novas perspectivas terapêuticas no tratamento do LES, com a utilização de fármacos e de anticorpos monoclonais que atuam como anti-



receptores de interferon e inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2. O controle da doença e mortalidade têm melhorado ao longo dos anos, mas ainda há margem para aprimoramento, e as novas perspectivas terapêuticas analisadas neste trabalho demonstram potencial para garantir isso⁶.

O presente trabalho de conclusão de curso aborda um estudo sobre o lúpus eritematoso sistêmico, seu quadro clínico e novas abordagens terapêuticas, por meio de uma revisão literária de diversos artigos científicos. Diferentes medicamentos alvo-específicos serão comparados, com o intuito de investigar se são eficazes e seguros. Portanto, o objetivo do estudo é investigar as perspectivas terapêuticas de anticorpos anti-receptor de interferon e de inibidores de Janus quinase ou Tirosina quinase 2 no tratamento do LES.

Este é um estudo importante para que os profissionais de saúde entendam melhor o quadro clínico, garantindo a possibilidade de realização do diagnóstico mais rapidamente, e compreendam diferentes classes medicamentosas no tratamento do LES, oferecendo melhor abordagem no atendimento dos pacientes. Desta forma, os dados dispostos poderão servir como base para auxílio na tomada de decisões por meio da equipe médica, caracterização do prognóstico e definição dos cuidados a serem seguidos diante de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

Metodologia

Delineamento da Pesquisa

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que visa sintetizar e analisar os resultados de pesquisas sobre o quadro clínico e as novas perspectivas tera-

pêuticas do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Base de Dados

A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Anticorpo anti-receptor de interferon”, “Inibidor de Janus quinase” e “Inibidor de Tirosina quinase 2”. Foram selecionados 27 artigos, de um total de 47. Para a confecção da tabela, foi realizada extração de dados de bulas profissionais dos medicamentos contidos no trabalho, de acordo com o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Período da Pesquisa

Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2025, a fim de garantir a inclusão de pesquisas atualizadas sobre o tema e garantir um maior acervo informativo atual.

Critérios de Inclusão

- Artigos completos e disponíveis online;
- Artigos que abordam o lúpus eritematoso sistêmico;
- Artigos publicados no período de 2000 a 2025;
- Artigos completos disponíveis na plataforma PubMed.

Critérios de Exclusão

- Artigos que não contemplam o tema corretamente;
- Artigos que abordam o lúpus cutâneo apenas.

Seleção dos Artigos



A seleção dos artigos será realizada em três etapas:

1. Busca nas bases de dados utilizando as palavras-chave;
2. Leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados;
3. Leitura completa dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão.

Extração dos Dados

A extração dos dados referente ao LES, seu diagnóstico, quadro clínico e abordagem terapêutica foi feita sistematicamente com base na análise e comparação dos artigos e de bulas de medicamentos.

Análise dos Dados

Os dados extraídos foram analisados por meio de análise temática, buscando identificar os principais temas e subtemas relacionados às novas perspectivas terapêuticas do LES. Os resultados foram sintetizados e apresentados de forma tabular e textual. Desta forma, por meio da compilação dos dados e pelo uso de tabelas de ferramentas virtuais, como o Google Sheets, os resultados foram comparados.

Apresentação dos Resultados

Os resultados da revisão integrativa foram apresentados de forma clara, concisa e objetiva, utilizando tabelas, figuras e texto narrativo.

Resultados e discussão

O interferon (IFN) tipo 1 está relacionado à fisiopatologia do LES e, por mostrar bons resultados, o tratamento com anifrolumabe foi aprovado como terapia de primeira classe pa-

ra LES moderado a grave. É um anticorpo monoclonal IgG1k que se junta à subunidade 1 do receptor do interferon tipo 1 e bloqueia sua ação, diminuindo a inflamação provocada. Em um estudo, 46% dos pacientes que recebiam o anticorpo, comparado com 25% recebendo placebo, conseguiram maior ou igual a 50% de redução nas manifestações cutâneas em 52 semanas^{7-9,15,19-23,25}.

Este medicamento acabou sendo visto como promissor para o LES devido ao estudo MUSE (fase IIb), TULIP-1 (fase III) e TULIP-2 (fase III) que, no MUSE e TULIP-2, foi possível observar melhoras clínicas e laboratoriais após 48 semanas, melhorando vários sintomas sintomas de diversos órgãos, além de neutralização do IFN, melhora do anti-dsDNA e do sistema complemento. Inclusive, 49% dos pacientes com doença de pele de moderada a grave recebendo anifrolumabe conseguiram uma redução de 50% ou mais na escala de CLASI, enquanto apenas 25% recebendo a terapia padrão conseguiram o mesmo resultado. Isto fez com que o medicamento obtivesse sua aprovação.^{20,22,25,26,30}

O anifrolumabe também é utilizado para preservar a função renal em casos de nefrite lúpica, que é a manifestação em órgão-alvo mais comum da doença. Este fármaco, em sua forma intensificada, mostrou-se muito mais eficaz que o tratamento padrão com glucocorticoides e micofenolato de mofetil adicionado a placebo⁷.

Alguns dos pacientes que faziam uso do anifrolumabe intensificado conseguiram ter uma redução da dosagem de glucocorticoide oral (25%), um pouco mais que os que utilizavam o básico ou placebo. Após 2 anos de estudo, foi observado que uma parcela maior de pacientes que faziam uso do anifrolumabe intensificado, quando comparado aos que fazi-



am uso do placebo, conseguiram uma resposta renal completa eficiente (27,3% a 17,8%)⁷.

Os eventos adversos ocorreram menos durante o segundo ano de tratamento, e a porcentagem de pacientes que cessaram o uso de anifrolumabe intensificado, básico ou placebo foi similar, entre 11 e 12%. Os casos de infecções respiratórias, herpes zoster e influenza foram mais frequentes no grupo que recebia o anticorpo monoclonal, mas não houve efeitos adversos graves que levaram ao óbito^{7,19,31}.

O grupo de enzimas Janus quinase (JAK), composto por JAK1, JAK2, JAK3 e Tirosina quinase 2 (TYK2) é responsável pela transdução do sinal de citocinas e fatores de crescimento em vários tipos de células, e a desregulação deste processo causa uma falha na manutenção da tolerância imunológica. Portanto, um novo tratamento que consiste em inibir esse grupo de enzimas foi aprovado para diversas doenças autoimunes, inflamatórias e alérgicas, porém, não para o LES^{10-14,16,18,27,28}.

Um dos inibidores do JAK em estudo para o tratamento do LES é o tofacitinibe, inibidor inespecífico de JAK, que reduziu a expressão de interferons e de citocinas inflamatórias. No estudo realizado, houve melhora do perfil lipídico dos pacientes e não foram observados eventos adversos graves ou piora da doença, porém, também não mostrou resultados promissores para reduzir as manifestações clínicas do LES. Também foi observado melhora do perfil cardiometabólico e imunológico ligado a aterosclerose e vasculopatia. Há uma hipótese de que o tofacitinibe é capaz de reparar dano e disfunção endotelial, e estudos sugerem que tem potencial de reduzir a atividade da doença^{16,17,27}.

Um outro medicamento inibidor de JAK é o baracitinibe, inibidor específico de JAK1 e JAK2, que restaura a estrutura citoesquelética de podócitos em resposta à inflamação. Em um estudo, após 24 semanas de tratamento, 70% dos pacientes recebendo a forma intensificada teve a artrite ou lesões cutâneas resolvidas. Em outro estudo, 67% dos pacientes, em comparação com 53% utilizando placebo, obteve melhora da artrite e lesões cutâneas, e a redução da atividade da doença foi mais frequente neste grupo e, portanto, os resultados foram similares^{16,27}.

O upadacitinibe é um inibidor seletivo de JAK1, que foi estudado e mostrou eficiência para várias condições imunológicas. Nos estudos para o LES, o medicamento mostrou resultados promissores, atingindo o índice de resposta ao lúpus eritematoso sistêmico (SRI-4) e redução da dose de glucocorticoide após 24 semanas, e esses resultados se mantiveram após 48 semanas. Além disso, os níveis de anti-dsDNA também foram reduzidos substancialmente para aqueles pacientes que fizeram uso do medicamento em comparação àqueles que receberam placebo³³.

O solcitinibe e o filgotinibe, no entanto, não tiveram resultados bons, pois, apesar de serem inibidores de JAK1, não inibem interleucinas responsáveis pela inflamação. O filgotinibe, em um estudo, mostrou impactar na atividade da doença cutânea em grupos com manifestações mais severas. Apesar disso, ainda há poucos estudos a respeito destes medicamentos, então seus dados são escassos^{16,29}.

A Tirosina quinase 2 (TYK2) é um membro da família das enzimas Janus quinase, e também tem um papel importante na transdução de sinais e regulação do sistema imune. Desta forma, está envolvido no desenvolvi-



mento de diversas doenças autoimunes, incluindo o LES¹⁴.

O deucravacitinibe é um medicamento desta classe farmacológica e que bloqueia a sinalização de IL-12, IL-23, IL-10 e interferon tipo 1. Em um estudo com 363 pacientes com LES ativo, foi possível observar resultados promissores após 32 semanas, e melhora dos resultados após 48 semanas. Houve melhora da atividade da doença, artrite, quantidade de anti-dsDNA e do sistema complemento. O medicamento foi bem tolerado e não foram observados eventos adversos graves^{16,24}.

Tabela 1 - Medicamentos investigados para o LES.

Medicamento	Classe medicamentosa	Disponível no SUS	Aprovado para o LES	Benefícios	Efeitos adversos
Anifrolumabe	Anticorpo anti-receptor de interferon	Sim	Sim	Maior ou igual a 50% de redução nas manifestações cutâneas em 1 ano, utilizado também para preservar a função renal em casos de nefrite lúpica e redução da dosagem de glucocorticoide oral (25%). Resposta renal completa eficiente em 2 anos.	Nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, bronquite, reação relacionada à infusão, cefaleia, herpes zoster, dor nos ossos, sinusite e tosse.
Tofacitinibe	Inibidor de Janus quinase (JAK1, JAK2 e JAK3)	Sim	Não	Redução da atividade da doença (nódulos, apresentação mucocutânea e sintese de auto-anticorpos), restauração de dano endotelial e disfunção e melhora no perfil lipídico. Melhora dos parâmetros cardiometabólicos e imunológicos ligados a aterosclerose e vasculopatia.	Pneumonia, bronquite, influenza, herpes zoster, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, sinusite, anemia, cefaleia, hipertensão, tase, distúrbios gastrointestinais, rash, acne, artralgia, edema periférico e aumento de creatina fosfoquinase.
Baricitinibe	Inibidor de Janus quinase (específico JAK1 e JAK2)	Sim	Não	Resolução da artrite ou do rash cutâneo e redução de articulações inchadas e sensíveis.	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, gastroenterite, herpes simples e zoster, náusea, dor abdominal, cefaleia, acne, trombobose e aumento de creatina fosfoquinase, colesterol LDL e ALT.
Upadacitinibe	Inibidor de Janus quinase (específico JAK1)	Sim	Não	Redução da atividade da doença no geral e do risco de recaída.	Infecção do trato respiratório superior, herpes simples e zoster, neutropenia, anemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, tosse, náusea, piroxia e aumento de creatina fosfoquinase, ALT, AST e peso.
Deucravacitinibe	Inibidor de Tirosina quinase 2	Sim	Não	Redução da atividade sistêmica da doença, de manifestações cutâneas e do uso de corticosteroides, além de melhora da artrite após 48 semanas.	Infecção do trato respiratório superior, herpes simples e zoster, úlceras orais, erupção acneiforme e foliúcle.

Considerações finais

A pesquisa indica que as novas perspectivas terapêuticas, incluindo anticorpos anti-receptor de interferon e inibidores de Janus quinase e Tirosina quinase 2, embora sejam caras e pouco acessíveis, vêm ampliando as possibilidades de manejo do lúpus eritematoso sistêmico, oferecendo abordagens mais específicas e seguras para diferentes manifestações da doença, principalmente o upadacitinibe e deucravacitinibe. Em alguns casos,

principalmente naqueles com nefrite lúpica, foi possível obter uma completa resposta renal. Em outros, observou-se uma melhora nas manifestações cutâneas, o que melhorou a qualidade de vida dos pacientes. Foi possível, até mesmo, reduzir a dosagem de glucocorticoide oral, reduzindo os efeitos adversos provocados pelo medicamento.

Portanto, pelo fato do lúpus eritematoso sistêmico ser um problema social e de saúde pública, gerando gastos altíssimos pro governo e causando um impacto significativo no cotidiano dos pacientes, é importante continuar com os estudos para que as terapias analisadas sejam comprovadas como benéficas e, com isso, sejam incluídas no Sistema Único de Saúde, diminuindo os danos provocados pela doença para os pacientes e para o governo.

Referências

1. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. doi:10.3390/biom11070928. Biomolecules. 2021;11(7):928.
2. Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. Clin Exp Rheumatol. 2024;42(3):583-592. doi:10.55563/clinexprheumatol/mnvmvo.
3. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 2020;172(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202006020.
4. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(25):423-432. doi:10.3238/arztebl.2015.0423.



5. Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(5):997-1008. doi:10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8.
6. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(10):1440-1452. doi:10.1002/acr.22591.
7. Jayne D, Rovin B, Mysler E, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomized phase II trial. *Lupus Sci Med.* 2023;10:e000910.
8. Bao A, Petri MA, Fava A, et al. Case series of anifrolumab for treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2023;10:e001007.
9. Arnaud L, Furie R, Morand EF, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE prospective observational cohort study (SPOCS). *Lupus Sci Med.* 2023;10:e001032.
10. Moysidou GS, Dara A. JAK inhibition as a potential treatment target in systemic lupus erythematosus. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 1):37-44. doi:10.31138/mjr.231123.jia.
11. Kotyla P, Gumkowska-Sroka O, Wnuk B, Kotyla K. JAK inhibitors for treatment of autoimmune diseases: lessons from systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals.* 2022;15:936. doi:10.3390/ph15080936.
12. Morand E, Smolen JS, Petri M, et al. Safety profile of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: an integrated analysis. *RMD Open.* 2023;9:e003302.
13. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun* doi:10.1016/j.autrev.2023.103276. *Rev.* 2023;22(4):103276.
14. Chen CXJ, Zhang W, Qu S, et al. A novel highly selective allosteric inhibitor of TYK2 blocks inflammation- and autoimmune-related pathways. *Cell Commun Signal.* 2023;21:287. doi:10.1186/s12964-023-01299-7.
15. Ji L, Li T, Chen H, et al. The crucial regulatory role of type I interferon in inflammatory diseases. *Cell Biosci.* 2023;13:230. doi:10.1186/s13578-023-01188-z.
16. Mok CC. Targeted small molecules for systemic lupus erythematosus: drugs in the pipeline. *Drugs.* 2023;83:479-496. doi:10.1007/s40265-023-01856-x.
17. Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2021;12:3391. doi:10.1038/s41467-021-23361-z.
18. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:133-145. doi:10.1038/s41584-021-00726-8.
19. Chan J, Walters GD, Puri P, et al. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of systemic lupus erythematosus. *BMC Rheumatol.* 2023;7:37. doi:10.1186/s41927-023-00358-3.



20. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:951-961. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221952.
21. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomized trial of anifrolumab in active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:496-506. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221646.
22. Morand EF, Abreu G, Furie RA, et al. Lupus low disease activity state attainment in the TULIP trials. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:658-665. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221956.
23. Baker T, Sharifian H, Newcombe PJ, et al. Type I interferon blockade with anifrolumab modulates immunopathological pathways. *Ann Rheum Dis.* 2023. doi:10.1136/ard-2022-223634.
24. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib in systemic lupus erythematosus: a phase II randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:242-252. doi:10.1002/art.42397.
25. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. Phase III extension trial of long term anifrolumab safety. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:253-265. doi:10.1002/art.42392.
26. Paolino G, Ramirez GA, Calabrese C, et al. Anifrolumab for moderate and severe mucocutaneous lupus erythematosus. *Biomedicines.* 2023;11:2904. doi:10.3390/biomedicines11112904.
27. Nikopolous D, Parodis I. Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: implications for TYK2 inhibition. *Front Med.* 2023;10:1217147. doi:10.3389/fmed.2023.1217147.
28. Huo R, Huang X, Yang Y, et al. Potential use of JAK inhibitors in systemic lupus erythematosus. doi:10.2147/JIR.S379457. *J Inflamm Res.* 2022;15:6435-6445.
29. Werth VP, Fleischmann R, Robern M, et al. Filgotinib or lanraplenib in cutaneous lupus erythematosus: phase 2 trial. *Rheumatology.* 2022;61:2413-2423. doi:10.1093/rheumatology/keab685.
30. Athanassiou P, Athanassiou L. Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life.* 2023;13:1496. doi:10.3390/life13071496.
31. Tummala R, Abreu G, Pineda L, et al. Safety profile of anifrolumab: integrated analysis of phase II/III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8:e000464.
32. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic lupus erythematosus: new diagnostic and therapeutic approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:339-352. doi:10.1146/annurev-med-043021-032611.
33. Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, Vila-Rivera K, Siri D, Zeng X, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib or Emsubrutinib Alone or in Combination for Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(10):1518-1529. doi:10.1002/art.42926.
34. AstraZeneca. Saphnelo® 150 mg/mL: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180296>. Acesso em: 17 nov 2025.



35. Pfizer. Xeljanz® 5 mg e 10 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=121100465>. Acesso em: 17 nov 2025.
36. Eli Lilly. Olumiant® 2 mg e 4 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=112600198>. Acesso em: 17 nov 2025.
37. AbbVie. Rinvoq® 15/30/45 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=198600017>. Acesso em: 17 nov 2025.
38. Bristol-Myers Squibb. Sotyktu® 6 mg: bula de medicamento. São Paulo: ANVISA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=101800415>. Acesso em: 17 nov 2025.



ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA ABRANGENTE DO SARCOMA DE KAPOSI NOS ESTADOS BRASILEIROS, EXPLORANDO INCIDÊNCIA E ANO DE DIAGNÓSTICO

Marcelo Bandeira Soares Filho¹
Débora Driemeyer Wilbert²

Resumo

Introdução: O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia associada ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) e à imunossupressão, apresentando quatro diferentes: clássica, africana, relacionada a transplantes e epidêmica (associada à AIDS). Com o avanço da terapia antirretroviral (TARV), sua incidência global reduziu, mas ainda é relevante em regiões com altas taxas de AIDS. Este estudo analisou a epidemiologia do SK nos estados brasileiros entre 2015 e 2024, correlacionando-a com os casos de AIDS e identificando disparidades regionais. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo baseado em dados do DATASUS/Tabnet. Foram coletados dados sobre SK e AIDS por estado, ano e variáveis demográficas. A análise incluiu taxas de incidência padronizadas, correlação de Spearman e regressão linear para avaliar a relação temporal e espacial entre SK e AIDS. Dados populacionais do IBGE (2024) foram utilizados como denominador. **Resultados e discussão:** No período analisado, foram registrados 2.466 casos de SK, com maior incidência na região Sudeste (1.166 casos), especialmente em São Paulo (530). Ao considerar taxas ajustadas por população, o Distrito Federal (1,84/100 mil) e o Espírito Santo (1,77/100 mil) se destacaram. A faixa etária mais afetada foi de 25-29 anos (303 casos), com predominância masculina (71,2%). Entre 2015 e 2021, os casos de AIDS reduziram 14,3%, enquanto os de SK

aumentaram 24,5%, sem correlação significativa ($rs=-0,21$; $p=0,62$). A regressão temporal indicou um aumento anual de SK ($\beta_1=8,3$; $p=0,01$), sugerindo a influência de fatores além da AIDS, como falha terapêutica ou adesão inadequada à TARV. Disparidades regionais podem refletir diferenças na capacidade diagnóstica e no acesso aos serviços de saúde. **Conclusão:** Este estudo evidencia a dissociação entre as tendências de SK e HIV/AIDS no Brasil pós-TARV, destacando a necessidade de investigação sobre determinantes como resistência viral e desigualdades socioeconômicas. A heterogeneidade regional na incidência reforça a importância de estratégias direcionadas às populações vulneráveis e da vigilância epidemiológica contínua.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi; Epidemiologia; Herpesvírus humano 8; Síndrome da imunodeficiência adquirida.

Introdução

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna linfoproliferativa associada ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), caracterizada por lesões cutâneas em forma de nódulos ou placas de coloração variável, que podem evoluir para com comprometimento visceral.^{1,2} Embora classicamente se manifeste na pele e tecidos subcutâneos, também pode afetar mucosas, trato gastrointestinal e pulmões.²⁻⁴ Sua progressão está diretamente relacionada à imunossupressão, sendo co-

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro

²Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro - SP



mum em pacientes com AIDS, usuários de imunossuppressores e trans plantados.⁵

São reconhecidas quatro formas clínicas do SK: a clássica (predominante em homens idosos do leste europeu),^{6,7} a africana (independente da infecção por HIV, com variantes pediátrica e adulta),⁸ a associada ao transplante (decorrente da imunossupressão pós-transplante)⁹ e a epidêmica, relacionada à infecção pelo HIV. Esta última emergiu como uma manifestação marcante durante a epidemia de AIDS nas décadas de 1980 e 1990, tornando-se uma das primeiras e mais prevalentes neoplasias relacionadas à imunodeficiência adquirida.^{10,11}

A forma epidêmica do SK apresenta curso clínico mais agressivo, com lesões disseminadas e potencial acometimento sistêmico.^{9,11} De acordo com dados do UNAIDS, em 2021 cerca de 1,5 milhão de pessoas foram recém-infectadas pelo HIV, e mais de 52 mil jovens evoluíram para AIDS entre 2013 e 2023, reforçando a relevância de investigar doenças oportunistas como o SK. A alta prevalência do HHV-8 e a coinfeção com HIV aumentam o risco dessa neoplasia em populações vulneráveis.^{12,13} Com isso, a detecção precoce e o conhecimento sobre os fatores imunológicos e virológicos associados à doença são fundamentais para melhorar o prognóstico e orientar estratégias de prevenção.

Diante do impacto do SK na saúde pública, especialmente na população vivendo com HIV/AIDS, torna-se necessário ampliar a compreensão sobre sua epidemiologia, formas clínicas e associação com a imunossupressão. A diversidade de manifestações clínicas e sua relação com diferentes contextos imunológicos reforçam a importância de estudos atualizados que contribuam para a detecção precoce, manejo clínico e desenvolvimento de políticas de saúde pública.

Este artigo tem como objetivo analisar as diferentes formas clínicas do SK, com ênfase na variante relacionada à AIDS, discutindo sua patogênese, manifestações clínicas, fatores de risco e relevância no cenário epidemiológico atual.

Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, de abordagem quantitativa, baseado em dados secundários do sistema DATASUS (plataforma TABNET). O público-alvo incluiu indivíduos diagnosticados com SK no Brasil entre 2015 e 2024, independentemente de sexo ou faixa etária. Foram incluídos casos registrados nesse intervalo temporal e excluídas outras neoplasias relacionadas ao HIV/AIDS, dados externos ao Brasil ou não provenientes do DATASUS. Inicialmente, realizou-se revisão literária sobre o SK, seguida pela extração de dados por estado e ano de diagnóstico. A análise estatística e descritiva contemplou comparações temporais e geográficas da incidência.

As taxas de casos por região brasileira e por estados brasileiros foram calculadas de acordo com 100.000 habitantes (TC), utilizando a seguinte fórmula:

$$TC = \frac{\text{Número de casos por região/estado entre 2015 a 2024 (numerador)}}{100.000}$$

$$\text{População total estimada na região/estado em 2024 IBGE (denominador)}$$

Para investigar a relação com a AIDS, foi calculada a proporção de SK por 1.000 casos de AIDS (Proporção = Casos de SK / Casos de AIDS x 1.000) e utilizada a correlação de Spearman para avaliar associações monotônicas, de acordo com a fórmula (Imagem 1). Foram também aplicados dois



modelos de regressão linear simples: um para testar a associação entre SK e AIDS (Casos de SK = $\beta_0 + \beta_1 \times \text{Casos de AIDS} + \epsilon$), e outro entre SK e o tempo (Casos de SK = $\beta_0 + \beta_1 \times \text{Ano} + \epsilon$), com nível de significância de 5%

As análises foram conduzidas no software R (v4.3.1), com os pacotes ggplot2 e stats, e os resultados organizados em gráficos e tabelas com auxílio do Excel 2016, permitindo produzir o estudo e identificando tendências na incidência do SK no Brasil.

Imagem 1 - Correlação de Spearman

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Fonte: Os autores (2025)

Cabe destacar algumas limitações inerentes aos dados utilizados. A principal refere-se à indisponibilidade de informações sobre AIDS após o ano de 2021 nas plataformas consultadas, o que restringe a análise mais atualizada da associação com os casos de SK. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de subnotificação, especialmente em estados com menor estrutura de vigilância epidemiológica, o que pode impactar a precisão das comparações regionais. Essas limitações foram reconhecidas e consideradas na interpretação dos resultados.

Resultados

Entre 2015 e 2024, foram registrados 2.466 casos de SK no Brasil. A distribuição anual mostra uma tendência geral de cresci-

mento, iniciando com 200 casos em 2015 e atingindo o pico de 338 em 2023. Houve relativa estabilidade até 2019 (236 casos), seguida por aumentos sucessivos a partir de 2020, com destaques para 2022 (296 casos) e 2023 (338 casos). Em 2024, verificou-se uma queda significativa para 238 casos, representando uma redução de 29,6% em relação ao ano anterior.

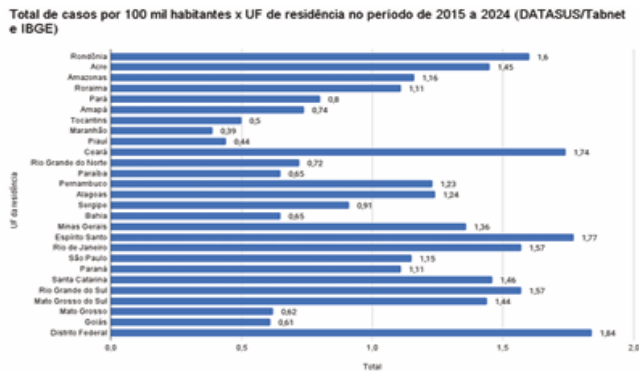
A distribuição por sexo revelou predominância do sexo masculino, com 1.755 casos (71,2%), em comparação aos 711 casos do sexo feminino (28,8%). Quanto à faixa etária, a maior incidência concentrou-se entre 25 a 29 anos (303 casos), seguida pelas faixas de 30 a 34 anos (275 casos) e 20 a 24 anos (128 casos). Após os 35 anos, observou-se um declínio progressivo, com exceção de picos em 50 a 54 anos (218 casos) e entre indivíduos com 80 anos ou mais (117 casos).

Na análise geográfica, São Paulo apresentou o maior número absoluto de casos (530), seguido por Minas Gerais (291) e Rio de Janeiro (272). Em contrapartida, Amapá (6 casos), Acre (8) e Rondônia (28) registraram os menores números.

A taxa de incidência ajustada por 100.000 habitantes revelou as maiores proporções no Distrito Federal (1,84), Espírito Santo (1,77) e Ceará (1,74). Apesar de São Paulo ter o maior número de casos absolutos, sua taxa foi moderada (1,15) devido à alta densidade populacional. Em contraste, estados menos populosos como Rondônia (1,6) apresentaram taxas proporcionalmente elevadas. A Região Sul teve a maior taxa regional (1,37), seguida pela Sudeste (1,31), enquanto as menores ocorreram no Norte e Nordeste (0,93 cada) [Gráfico 1].



Gráfico 1 - Casos por 100 mil habitantes por local de residência



Fonte: Os autores (2025)

Os resultados demonstram uma tendência divergente entre os casos de AIDS e Sarcoma de Kaposi (SK) no Brasil entre 2015 e 2021 (dados de AIDS posteriores a 2021 indisponíveis). Enquanto os casos de AIDS diminuíram 14,3% (de 41.323 para 35.424), os casos de SK aumentaram 24,5% (de 200 para 249), com pico em 2020 (275 casos). A proporção de SK por 1.000 casos de AIDS quase dobrou no período (4,84 para 7,03), atin gindo 9,00 em 2020, possivelmente associada a subnotificação durante a pandemia de COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 - Estatística Descritiva - Relação entre casos de AIDS e SK

Ano	Casos de AIDS	Casos de SK	Proporção SK/AIDS (por 1.000)
2015	41.323	200	4,84
2016	39.696	199	5,01
2017	38.893	207	5,32
2018	38.501	228	5,92
2019	38.288	236	6,16
2020	30.562	275	9
2021	35.424	249	7,03

Fonte: Os autores (2025)

As análises estatísticas confirmam que não há correlação significativa entre SK e

AIDS (Spearman: $r_s = -0,21$; $p = 0,62$) e nenhuma relação linear (regressão: $\beta_1 = -0,002$; $p = 0,62$). Con tudo, a regressão temporal aponta aumento significativo nos casos de SK ao longo dos anos ($\beta_1 = 8,3$; $p = 0,01$) [Tabela 2].

Tabela 2 - Análises Estatísticas - Relação entre casos de AIDS e Sarcoma de Kaposi

Análise	Resultado	p-valor	Interpretação
Correlação de Spearman (SK vs. AIDS)	$r_s = -0,21$	0,62	Correlação fraca e não significativa
Regressão Linear (SK vs. AIDS)	$\beta_1 = -0,002$	0,62	Sem relação significativa
Regressão Temporal (SK vs. Ano)	$\beta_1 = 8,3$	0,01	Aumento significativo ao longo do tempo

Fonte: Os autores (2025)

Discussão

Os dados deste estudo revelam diferenças importantes na distribuição dos casos de SK no Brasil entre 2015 e 2024. Os estados mais populosos, como São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, apresentaram os maiores números absolutos, o que já era esperado. No entanto, quando os dados são ajustados pela população, estados como o Distrito Federal, Espírito Santo e Ceará ganham destaque, sugerindo que fatores como acesso ao diagnóstico, vigilância mais eficiente e aspectos demográficos podem influenciar essa incidência.

A tendência crescente de casos até 2023, com uma queda em 2024, pode estar relacionada a diferentes fatores. De um lado, é possível que melhorias no sistema de notificação e o aumento da sobrevivência de pessoas vivendo com HIV expliquem o crescimento observado. Por outro, a redução no último



ano pode estar associada a subnotificações, mudanças no padrão de atendimento ou até mesmo uma oscilação natural.

A maior concentração de casos entre jovens adultos, especialmente de 25 a 34 anos, segue o que já se observa em relação à prevalência do HIV no país.¹⁴ O aparecimento de picos em faixas etárias mais avançadas pode estar relacionado a pacientes que vivem há mais tempo com o vírus ou a formas não relacionadas ao HIV, como o SK clássico, que afeta principalmente idosos.⁷

Outro ponto importante é a diferença entre os sexos. Homens foram os mais afetados, representando mais de 70% dos casos. Isso pode estar ligado à maior vulnerabilidade desse grupo ao HIV, sobretudo entre homens que fazem sexo com homens,¹² além de possíveis desigualdades no acesso ao diagnóstico precoce.

A comparação entre os dados de SK e os de AIDS chama atenção. Embora tenha havido uma redução no número de casos de AIDS entre 2015 e 2021, os registros de SK aumentaram, e a proporção de SK por 1.000 casos de AIDS praticamente dobrou no período. Apesar disso, as análises estatísticas não apontaram correlação significativa entre as duas condições. Esse achado sugere que outros fatores podem estar influenciando esse aumento, como a falha terapêutica, baixa adesão à TARV ou mesmo casos de SK não relacionados ao HIV.

Entre esses fatores, destaca-se a possibilidade de resistência viral, mesmo em regimes modernos de tratamento. Um estudo nacional conduzido por Santos-Pereira et al. analisou mais de 20 mil pessoas vivendo com HIV entre 2008 e 2017 e identificou mutações como K65R e M184V associadas à resistência ao tenofovir e à lamivudina.¹⁵ Além disso,

pesquisa publicada em 2023 no BMC Infectious Diseases demonstrou mutações relevantes de resistência ao dolutegravir, mesmo quando utilizado como terapia de primeira linha.¹⁶ Esses dados reforçam a hipótese de que, apesar da ampla cobertura da TARV, fatores como resistência adquirida, falhas na detecção precoce da carga viral e adesão inadequada ao tratamento podem contribuir para uma imunossupressão persistente, favorecendo o surgimento de doenças oportunistas como o SK.

Considerações finais

Diante dos resultados encontrados, fica evidente que o SK no Brasil ainda é uma condição pouco explorada, mas que apresenta padrões regionais e demográficos relevantes. A concentração de casos em determinadas faixas etárias e a prevalência entre homens reforçam a necessidade de olhar mais de perto para os grupos de risco, enquanto as disparidades regionais sugerem que fatores locais, como acesso à saúde, condições sociais e ambientais, podem estar influenciando diretamente na incidência.

Mesmo com limitações, como a ausência de dados atualizados sobre AIDS após 2021, os achados ressaltam a importância de estratégias mais integradas de prevenção e vigilância. A tendência de aumento dos casos, mesmo com a queda na incidência de AIDS, aponta para uma possível mudança no perfil epidemiológico do SK, o que exige novas abordagens de cuidado. Recomenda-se o fortalecimento das ações de vigilância para SK nos serviços especializados, a adoção de estratégias regionais de rastreamento precoce, especialmente em áreas de maior incidência, e a inclusão do monitoramento da resistência à TARV nas políticas públicas como



forma de prevenir comorbidades associadas à imunossupressão persistente. Tais medidas são fundamentais para aprimorar o diagnóstico oportuno e o acompanhamento das pessoas vivendo com HIV e com risco para SK.

Referências

1. Kalil JA, Jovino MAC, Papaiordanou F, Arriaga M, Ribeiro Jr MAF. Sarcoma de Kaposi em membros inferiores: relato de caso. *J Vasc Bras.* 2010; 9(4):261-5.)
2. Petribu NCL. et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in a female patient: Case report. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 62, p. 395–398, 1 ago. 2016.
3. Louzada E. et al. Sarcoma de Kaposi Kaposi's Sarcoma. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/download/21/16/66>. Acesso em: 5 nov. 2023.
4. Souza RM. et al. Relato de caso: manifestação clínica do Sarcoma de Kaposi como sinal inicial da Síndrome da Imuno deficiência Adquirida Clinical. n. 2, p. 30–32, 2012.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Estudo HIV/AIDS Cancer Match. Tendências no risco de câncer entre pessoas com AIDS nos Estados Unidos 1980-2002. *AIDS.* 2006;20:1645-54.
6. OHE, EMDN, et al. Sarcoma de Kaposi clássico fatal. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 3, p. 375–379, jun. 2010.
7. Trujillo JM, Alves NR, Medeiros PM, Azulay-Abulafia L, Alves Mde F, Gripp AC. Exuberância clínica do sarcoma de Kaposi clássico e resposta à radioterapia. *O aparelho Dermatol.* 2015 novembro-dezembro;90(6):883-6.
8. Wells, GL. Sarcoma de Kaposi. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios--dermatol%C3%B3gicos/c%C3%A2ncer-de-pele/sarcoma-de--kaposi>. Acesso em 20 out. 2023.
9. Fernandes AM, et al. Sarcoma de Kaposi pós-transplante hepático: relato de caso. *Revista de Medicina*, v. 101, n. 2, 25 mar. 2022.
10. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet.* 1990 Jan;335 (8682):123-8.
11. Tancredi MV, et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, n. 2, p. 379–387, mar. 2017.
12. Leão JC, et al. Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 45, p. 55–62, 1 mar. 1999.
13. What Causes Kaposi Sarcoma? | KSHV | HHV8. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/kaposi-sarcoma/causes-risks-prevention/what-causes.html>. Acesso em: 03 nov. 2023.
14. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1o de julho de 2024. [S.l: S.n.]. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_populacao/Estimativas_2024/Estimativa_dou_2024.Pdf.



15. Santos-Pereira A, Tavares G, Dantas K, Cunha M, Brites C. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Brazil: a national survey between 2008 and 2017. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(3):101–107. DOI:10.1016/j.bjid.2021.101607.
16. Kiekens A, Rhee S-Y, Tambuyzer L, et al. Resistance to integrase strand transfer inhibitors in patients on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a real-world cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):112. DOI:10.1186/s12879-023-08051-2



VÍNCULO ENTRE A RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO HIV E FERTILIDADE: GUIANDO ESCOLHAS DE REPRODUÇÃO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS

Julia Suslik Chiouhami¹
Dra. Arianne Costa Baquião²

Resumo

Introdução: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) permanece um desafio global de saúde pública, com impacto direto sobre a saúde reprodutiva. Embora a terapia antirretroviral (TARV) tenha transformado a infecção em condição crônica, persistem dúvidas sobre seus efeitos na fertilidade e sobre estratégias seguras de concepção, especialmente em casais sorodiferentes. Este estudo buscou analisar as implicações do HIV e da TARV na fertilidade, bem como avaliar alternativas de reprodução segura à luz das evidências científicas recentes. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa nas bases PubMed e SciELO, incluindo artigos originais publicados entre 2010 e 2024, em inglês e português. Foram considerados estudos em humanos e modelos animais que abordassem a interação entre HIV, resposta imunológica e fertilidade. Dos 1148 artigos identificados, 23 preencheram os critérios de elegibilidade e foram analisados de forma descritiva. **Resultados e discussão:** A literatura evidenciou repercussões significativas do HIV na fertilidade. Em mulheres, destacou-se elevada prevalência de gestações não planejadas, dificuldades de acesso à contracepção e barreiras sociais, embora o desejo de maternidade seja persistente. Estudos experimentais sugerem ainda que antirretrovirais possam reduzir taxas de concepção. Em homens, verificou-se redução da concentração e motilidade espermática e maior fragmentação do DNA, mas a criopreservação mostrou-se viável, e a intenção de pater-

nidade se manteve, sobretudo em contextos de estabilidade conjugal. Entre casais sorodiferentes, observou-se consenso quanto ao início precoce da TARV, associado ao uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) e intervenções educativas, como estratégia segura e custo-efetiva de concepção. Também foram identificadas iniciativas inovadoras, como tecnologias multipropósito (anel vaginal com ação contraceptiva e preventiva contra HIV) e ferramentas digitais para educação em saúde, com bons resultados em populações vulneráveis. Estudos imunológicos sugerem, ainda, que a ativação anômala de linfócitos T pode contribuir para infertilidade, indicando caminhos para pesquisas futuras. **Conclusão:** Apesar das repercussões negativas, homens e mulheres vivendo com HIV mantêm o desejo de constituir família. Estratégias que associem TARV precoce, PrEP, reprodução assistida e suporte psicossocial são fundamentais para garantir reprodução segura e reduzir riscos de transmissão. Lacunas persistem quanto ao impacto da TARV na fertilidade feminina e ao acesso equitativo às tecnologias de reprodução assistida, sobretudo em países de baixa renda. Investimentos em integração entre saúde reprodutiva e manejo do HIV são essenciais para assegurar os direitos reprodutivos dessa população.

Palavras-chave: Agente etiológico da AIDS; Potencial procriativo; Tratamento antiviral específico; Vitalidade reprodutiva; Planejamento familiar. :

¹Graduanda em Medicina, Universidade Santo Amaro

²Doutora. Orientadora, Universidade Santo Amaro.



Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus da família Retroviridae que infecta principalmente linfócitos T CD4+, células fundamentais para a resposta imune celular. Sua replicação viral ocorre por meio da enzima transcriptase reversa, integrando o DNA viral ao genoma do hospedeiro. A infecção persistente leva à destruição progressiva das células T CD4+, resultando em imunossupressão grave. Em sua fase mais avançada, evolui para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), caracterizada pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias, frequentemente fatais na ausência de tratamento ⁽¹⁾.

Globalmente, o HIV permanece um desafio de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, mais de 39 milhões de pessoas viviam com o vírus, com 1,3 milhão de novos casos e 630 mil mortes registradas apenas naquele ano ⁽²⁾. No Brasil, entre 2007 e junho de 2022, foram notificados 434.803 casos, com maior prevalência na região Sudeste (42,3%) ⁽³⁾.

O advento da terapia antirretroviral (TARV) transformou a infecção pelo HIV em uma condição crônica controlável, possibilitando maior longevidade, melhor qualidade de vida e redução drástica da morbimortalidade associada ⁽⁴⁾. A TARV consiste na combinação de, no mínimo, três fármacos antirretrovirais de diferentes classes, com o objetivo de inibir múltiplas etapas do ciclo replicativo viral, reduzir a carga viral plasmática e restaurar a função imunológica. Entre as principais classes de fármacos incluem-se os inibidores da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores de integrase e antagonistas de correceptores CCR5. O uso regular e monitorado desses medicamentos permite alcançar supressão

viral sustentada, o que diminui significativamente o risco de transmissão e melhora o prognóstico clínico dos pacientes ^(4,5).

Além disso, estratégias complementares como a profilaxia pré-exposição (PrEP) e a profilaxia pós-exposição (PEP) ampliaram as ferramentas de prevenção, especialmente em contextos de casais sorodiferentes. A PrEP consiste no uso diário de antirretrovirais por pessoas HIV-negativas com risco aumentado de infecção, a fim de bloquear a replicação viral caso ocorra exposição. Já a PEP é uma medida de emergência, iniciada preferencialmente nas primeiras 2 horas e até 72 horas após uma possível exposição, com duração de 28 dias, visando impedir a infecção pelo vírus. Ambas as estratégias têm demonstrado alta eficácia quando utilizadas corretamente e de forma supervisionada ⁽⁶⁻⁸⁾.

No contexto reprodutivo, a TARV exerce papel central na prevenção da transmissão vertical e sexual, permitindo que casais sorodiferentes tenham filhos com baixo risco de infecção. Protocolos de reprodução segura recomendam que indivíduos vivendo com HIV que desejam engravidar mantenham carga viral indetectável por pelo menos seis meses, utilizem PrEP e PEP nos parceiros soronegativos e sejam acompanhados por equipes multiprofissionais especializadas em saúde reprodutiva e infectologia. Dessa forma, a TARV, associada às técnicas de reprodução assistida e ao aconselhamento clínico, constitui um pilar essencial na promoção da saúde sexual e reprodutiva desses indivíduos ⁽⁵⁻⁸⁾.

Pesquisas conduzidas por Bujan et al. ⁽⁹⁾ e Lampe et al. ⁽¹⁰⁾ investigaram os efeitos do HIV e da TARV sobre a função reprodutiva. Os autores observaram alterações nos parâmetros seminais, impactos



sobre a função ovariana e riscos associados à concepção em casais sorodiferentes, concluindo que, embora existam repercussões negativas, o uso consistente da TARV e de estratégias complementares como a PrEP pode possibilitar reprodução segura. Além disso, estudos complementares indicam que a infecção pelo HIV e a resposta imunológica crônica podem interferir na fertilidade por meio de mecanismos inflamatórios, hormonais e citotóxicos, destacando a necessidade de compreender melhor essas interações^(11,12).

Diante do exposto, justifica-se a importância deste estudo, que busca integrar dois campos fundamentais da saúde pública - o manejo do HIV e a reprodução humana - sob uma perspectiva que promova autonomia reprodutiva, redução da transmissão viral e acesso equitativo à saúde reprodutiva. Assim, este trabalho tem como objetivo investigar as implicações do HIV e da TARV na função reprodutiva de homens e mulheres vivendo com o vírus, explorando os desafios e possibilidades para concepção segura.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, elaborada em conformidade com as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A coleta de dados foi realizada nas bases PubMed e SciELO, nos idiomas inglês e português, abrangendo publicações no período de 2010 a 2024. Contudo, estudos publicados antes de 2010 foram incluídos de forma excepcional quando apresentaram relevância metodológica ou fundamentação histórica essencial ao tema, complementando a compreensão da relação entre HIV e fertilidade.

A busca inicial resultou na identificação de 1148 artigos, a partir dos descritores “HIV/AIDS” e “Fertilidade/Fertility”, combinados por meio dos operadores booleanos “AND”, selecionados de acordo com os descritores obtidos pela plataforma DeCS. Após a remoção de duplicados e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 39 estudos permaneceram para triagem. Na etapa de rastreamento de títulos e resumos, um estudo foi excluído por se tratar de non-eligible study design, resultando em 38 artigos para avaliação mais detalhada. Destes, 15 foram excluídos após leitura do título e do resumo, permanecendo 23 artigos, os quais foram considerados elegíveis e compuseram a amostra final da revisão (Figura 1).

Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra, publicados em inglês ou português, que abordassem a relação entre HIV, resposta imunológica e fertilidade, apresentando dados clínicos, laboratoriais ou epidemiológicos relevantes sobre desfechos reprodutivos. Para garantir a qualidade do material analisado, foram considerados apenas estudos íntegros e acessíveis na totalidade. Foram incluídos diferentes delineamentos metodológicos, abrangendo ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversais), estudos quasi-experimentais, pesquisas qualitativas, estudos experimentais em modelos animais e relatos e séries de casos com descrição clínica consistente, de modo a contemplar a complexidade e multidimensionalidade do tema.

Foram excluídos estudos duplicados identificados entre as bases pesquisadas, trabalhos não disponíveis integralmente, revisões narrativas e integrativas sem dados empíricos, editoriais, cartas ao editor, comentários, resumos de congresso, pré-prints não



revisados por pares e artigos cujo foco não estivesse diretamente relacionado à saúde reprodutiva ou fertilidade de indivíduos vivendo com HIV.

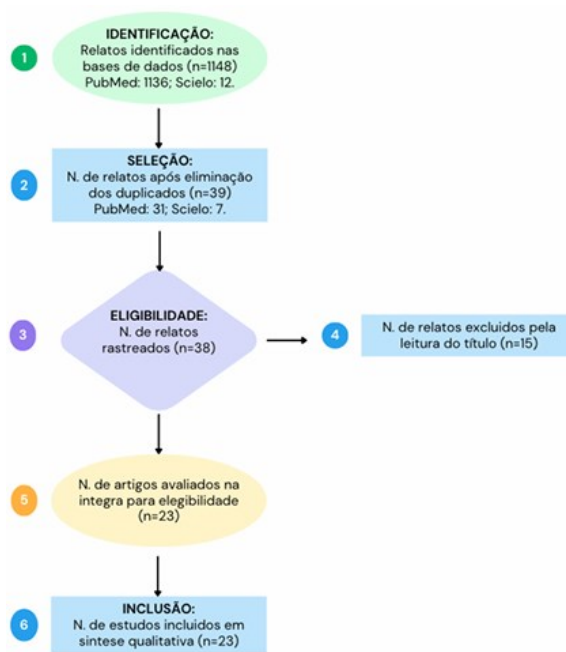
As variáveis analisadas abrangeram parâmetros imunológicos, como contagem de células TCD4+ e carga viral; desfechos clínicos relacionados à fertilidade, incluindo concentração e motilidade espermática ou função ovariana; impacto do HIV e da terapia antirretroviral sobre a saúde reprodutiva; estratégias de concepção segura, como o uso da TARV, profilaxia pré-exposição (PrEP), profilaxia pós-exposição (PEP) e técnicas de reprodução assistida; além de aspectos psicossociais, entre os quais se destacam o desejo de maternidade e paternidade, o estigma social e o apoio familiar.

A extração e organização dos dados foram realizadas em etapas sucessivas. Inicialmente, todos os artigos selecionados foram armazenados em uma pasta no Google Drive, assegurando acesso centralizado aos textos completos. Em seguida, os links de cada estudo foram registrados em um documento digital para conferência e identificação de duplicatas entre as bases de dados. Após essa triagem inicial, procedeu-se à tabulação das informações em uma planilha Excel. Nessa planilha, os artigos foram organizados horizontalmente e distribuídos em colunas referentes ao número da referência, autores e ano, tipo de intervenção ou exposição analisada, além de achados específicos relacionados a três eixos temáticos: fertilidade em homens vivendo com HIV, fertilidade em mulheres vivendo com HIV e aspectos reprodutivos em casais sorodiferentes. Essa estruturação permitiu uma análise comparativa sistemática e alinhada aos objetivos da revisão. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e comparativa,

buscando identificar padrões, divergências e lacunas na literatura científica sobre o tema.

A pesquisa foi conduzida em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, não havendo necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), por se tratar exclusivamente de análise de dados secundários já disponíveis na literatura científica.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos, formato PRISMA.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Resultados e discussão

Os resultados estão apresentados no Quadro 1.

Entre mulheres vivendo com HIV, observou-se elevada prevalência de gestações não planejadas, frequentemente associada ao uso irregular de preservativos e a barreiras no acesso a métodos contraceptivos, incluindo a contracepção de emergência⁽¹²⁾. Apesar dessas dificuldades,



estudos demonstraram que o desejo de maternidade permanece expressivo mesmo diante do estigma, da desigualdade de gênero e do receio relacionado à transmissão vertical⁽¹³⁻¹⁵⁾. Achados experimentais indicaram possível efeito negativo da exposição prolongada à terapia antirretroviral sobre a fertilidade, com redução das taxas de concepção em modelos animais⁽¹⁶⁾.

Além dos aspectos biológicos, foram observadas repercussões sociais e demográficas relevantes, como o aumento da mortalidade feminina em idade reprodutiva e a geração de órfãos decorrentes da AIDS materna^(17,18). Tais dados reforçam a importância de políticas públicas que integrem o planejamento familiar ao cuidado das mulheres vivendo com HIV. Estudos também destacam a relevância do suporte familiar e comunitário, associado à melhor adesão terapêutica e à manutenção do desejo reprodutivo^(19,20). Intervenções que promovem a autonomia e o empoderamento feminino mostraram-se eficazes em ampliar o acesso à informação e a métodos modernos de contracepção⁽²¹⁾.

Entre homens vivendo com HIV, observou-se redução significativa na concentração e motilidade espermática, independentemente do regime terapêutico utilizado⁽²²⁾. Achados laboratoriais demonstraram também aumento na fragmentação do DNA espermático, embora o congelamento e descongelamento seminal não agravem esse efeito, mantendo a criopreservação como uma alternativa viável para fins reprodutivos⁽²³⁾. Foi evidenciado maior ativação de linfócitos T e menor responsividade mitogênica em pacientes com infertilidade associada a processos inflamatórios crônicos, sugerindo possível

contribuição imunológica para alterações reprodutivas⁽²⁴⁾.

No contexto psicossocial, pesquisas nacionais revelaram que o desejo de paternidade permanece preservado entre homens soropositivos, especialmente em relacionamentos estáveis e sob condições clínicas controladas⁽²⁵⁾. Ademais, estudos demonstraram que o uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) por homens HIV-negativos em casais sorodiferentes não interfere na fertilidade, reforçando a segurança dessa estratégia preventiva⁽²⁶⁾.

Entre casais sorodiferentes, verificou-se crescente intenção reprodutiva e tendência à adoção precoce da terapia antirretroviral quando há planejamento para concepção, ressaltando o papel da supressão viral sustentada na prevenção da transmissão sexual⁽²⁷⁾. Ensaio clínico e estudos longitudinais demonstraram que intervenções educativas e o acompanhamento integrado aumentam o uso de métodos contraceptivos modernos, reduzem gestações não planejadas e fortalecem o planejamento reprodutivo⁽²⁸⁻³⁰⁾. Contudo, foi observada elevada taxa de troca e descontinuação de métodos contraceptivos, indicando a necessidade de acompanhamento contínuo e de oferta diversificada de opções⁽³¹⁾.

Em diferentes contextos africanos, mulheres vivendo com HIV e seus parceiros mantiveram o desejo reprodutivo mesmo diante de riscos percebidos e desafios de acesso, destacando-se a importância do suporte clínico, psicológico e social para decisões informadas e seguras^(32,33). Análises econômicas realizadas no Zimbábue apontaram que estratégias combinadas - incluindo TARV, PrEP e técnicas de reprodução assistida - são custo-efetivas e adaptáveis a diferentes sistemas de saúde⁽³⁴⁾.



No campo das intervenções voltadas à concepção segura, estudos recentes demonstraram que a combinação entre TARV, monitoramento da carga viral, PrEP e técnicas reprodutivas como inseminação assistida e lavagem seminal é eficaz e segura (34). A implementação de cuidados centrados na paciente mostrou impacto positivo ao ampliar o acesso à informação, fortalecer o aconselhamento personalizado e promover maior autonomia reprodutiva (21). Tecnologias multipropósito, como o uso simultâneo de contraceptivos e anéis vaginais para prevenção do HIV, apresentaram boa aceitação e segurança em mulheres jovens (33).

De forma complementar, programas digitais de educação sexual, como o CyberRwanda, demonstraram aumento significativo do conhecimento, da autoeficácia e da adesão contraceptiva entre adolescentes e em contextos de vulnerabilidade (20). O fortalecimento do apoio familiar e comunitário também se mostrou determinante para a manutenção do desejo reprodutivo e para melhores desfechos psicossociais entre pessoas vivendo com HIV (19).

Chen S. et al., 2021 (18)	Não se aplica	Influência positiva do apoio familiar e social na fertilidade de mulheres HIV+	Não se aplica	Intervenções psicossociais ampliam autonomia reprodutiva
Hémone R. et al., 2024 (19)	Não se aplica	Aumento do conhecimento e autoeficácia em saúde sexual entre adolescentes HIV+	Não se aplica	Programa digital (CyberRwanda) melhorou adesão contraceptiva
Mmeje O. et al., 2019 (20)	Não se aplica	Estratégia centrada na paciente aumentou segurança reprodutiva em mulheres HIV+	Casais com suporte clínico apresentaram maior adesão	Modelo de prevenção combinada com aconselhamento

Reis C.B.S. et al., 2015 (21)	Desejo de paternidade preservado em homens HIV+ estáveis	Não se aplica	Preservação da intenção reprodutiva em casais sorodiferentes	Importância do acompanhamento multiprofissional
Savasi V. et al., 2019 (22)	Redução da concentração e motilidade espermática; possível dano testicular leve	Não se aplica	Não se aplica	Avaliação seminal periódica recomendada
Frainais C. et al., 2010 (23)	Fragmentação do DNA espermático; congelamento não agrava o dano	Não se aplica	Não se aplica	Criopreservação segura em HIV+ sob TARV
Kuon R.J. et al., 2015 (24)	Disfunção imunológica (linfócitos T ativados) associada à infertilidade	Não se aplica	Não se aplica	Sugere papel imunológico na infertilidade viral
Were E.O. et al., 2014 (25)	Fertilidade masculina mantida com uso de PrEP	Não se aplica	Casais sorodiferentes masculinos estudados	PrEP não altera espermatogênese
Mujugira A. et al., 2013 (26)	Não se aplica	Não se aplica	Casais sorodiferentes com alta intenção reprodutiva e adesão precoce à TARV	Prevenção combinada e início antecipado da TARV
Stephenson R. et al., 2011 (27)	Não se aplica	Não se aplica	Incentivo à contracepção moderna entre casais soropositivos e sorodiferentes	Intervenção educativa aumentou uso de métodos
Haddad L. et al., 2013 (28)	Não se aplica	Não se aplica	Alta taxa de troca e descontinuação contraceptiva	Acompanhamento contínuo e diversidade de métodos

(30)	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Intervenções psicossociais ampliam autonomia reprodutiva
(31)	Não se aplica	Aconselhamento centrado na paciente aumenta segurança reprodutiva	Casais sorodiferentes com suporte clínico	Implementação de modelo de cuidado reprodutivo

Mmeje O. et al., 2019 (31)	Não se aplica	Aconselhamento centrado na paciente aumenta segurança reprodutiva	Casais sorodiferentes com suporte clínico	Implementação de modelo de cuidado reprodutivo
Leslie J. et al., 2021 (32)	Não se aplica	Boa aceitação do uso simultâneo de anel vaginal e contraceptivos	Não se aplica	Tecnologia multipropósito eficaz e segura

Hémone R. et al., 2024 (33)	Não se aplica	Melhora da autoeficácia e adesão contraceptiva entre adolescentes	Não se aplica	Educação digital aumenta prevenção e conhecimento
Saethre E.J., Stadler J., 2010 (34)	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Percepções culturais e farmacológicas influenciam adesão terapêutica

Fonte: Autoria própria, 2025.

Quadro 1 - Resultados obtidos.

Autores / Ano	HIV e Fertilidade em Homens	HIV e Fertilidade em Mulheres	Casais Sorodiferentes	Intervenções e Estratégias de Concepção Segura
Figueiredo R., 2010 (12)	Não se aplica	Uso irregular de preservativos; alta taxa de gestações não planejadas; conhecimento limitado sobre contracepção de emergência	Não se aplica	Recomendações para ampliar acesso a métodos contraceptivos e educação sexual
Kimani J. et al., 2015 (13)	Não se aplica	Forte desejo reprodutivo e baixa cobertura de planejamento familiar entre mulheres HIV+ no Quênia	Não se aplica	Integração entre programas de HIV e saúde reprodutiva
Mandell L.N. et al., 2021 (14)	Não se aplica	Desejo reprodutivo mantido mesmo no período perinatal; influência do parceiro no uso de contraceptivos	Relacionamentos sorodiferentes com decisão conjunta	Aconselhamento reprodutivo no pré-natal e pós-parto
Figueiró-Filho E.A. et al., 2002 (15)	Redução da fertilidade em modelos animais machos expostos a antiretrovirais	Diminuição das taxas de concepção em ratas tratadas	Não se aplica	Alerta para possível toxicidade reprodutiva da TARV
Szwarcwald C.L. et al., 2000 (16)	Não se aplica	Impacto demográfico da AIDS materna	Não se aplica	Ênfase em políticas públicas de proteção social
Carvalho C.D.G., 1992 (17)	Não se aplica	Aumento da mortalidade feminina em idade fértil	Não se aplica	Necessidade de vigilância em saúde reprodutiva

Considerações finais

A análise da literatura evidencia que a infecção pelo HIV pode interferir na saúde reprodutiva de diferentes maneiras, variando conforme o sexo biológico e o contexto sorológico do casal. Esses achados demonstram que homens e mulheres vivendo com HIV, bem como casais sorodiferentes, podem exercer com segurança seus direitos reprodutivos quando amparados por terapia antirretroviral, acompanhamento multidisciplinar e estratégias baseadas em evidências para concepção



segura. Assim, o conhecimento acerca das interações entre HIV e fertilidade contribui para orientar práticas clínicas, fortalecer o planejamento familiar e garantir que o desejo de parentalidade seja acolhido com segurança, autonomia e dignidade.

Referências

1. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–60.
4. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. U.S. Department of Health; 2023.
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-99.
6. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Antiretrovirals for primary HIV prevention. *Lancet*. 2020;396:1057-68.
7. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PrEP e PEP. Brasília; 2022.
8. Bujan L, Sergerie M, Moinard N, et al. Decreased semen quality in HIV-1-infected men. *Hum Reprod*. 2007;22(2):324-8.
9. Lampe MA, Smith DK, Anderson GJ, Edwards AE, Nesheim SR. Achieving safe conception in HIV-discordant couples. *AIDS*. 2011;25(18):2435-48.
10. Dulioust E, Le Du A, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1-infected men. *J Androl*. 2002;23(4):545-52.
11. Loutfy MR, Margolese SL, Shapiro HM, et al. HIV and fertility: a review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(4):324-31.
12. Figueiredo R. Uso de preservativos, risco e ocorrência de gravidez não planejada e conhecimento e acesso à contracepção de emergência entre mulheres com HIV/aids. *Cien Saude Colet*. 2010;15(Suppl 1). doi:10.1590/S1413-81232010000700026.
13. Kimani J, Warren C, Abuya T, Mutemwa R, Mayhew S, Askew I; Integra Initiative. Family planning use and fertility desires among women living with HIV in Kenya. *BMC Public Health*. 2015;15:909. doi:10.1186/s12889-015-2218-z.
14. Mandell LN, Rodriguez VJ, Peltzer K, Weiss SM, Jones DL. Fertility intentions of women living with HIV and their male partners during the perinatal period in rural South Africa. *J STD AIDS*. 2021;32(8):740–50. doi:10.1177/0956462420987447.
15. Figueiró-Filho EA, Duarte G, Rosa e Silva AAM, Fonseca BAL, Mussi-Pinhata MM, Quintana SM, et al. Efeito das drogas antirretrovirais sobre as taxas de fertilidade de ratas Wistar. *Rev*



- Bras Ginecol Obstet. 2002;24(10). doi:10.1590/S0100-72032002001000003.
16. Szwarcwald CL, Andrade CLT, Castilho EA. Estimativa do número de órfãos decorrentes da AIDS materna, Brasil, 1987–1999. *Cad Saude Publica*. 2000;16(Suppl 1). doi:10.1590/S0102-311X2000000700011.
 17. Carvalheiro CDG, Manço ARX. Mortalidade feminina no período reprodutivo em localidade urbana da região sudeste do Brasil: evolução nos últimos 20 anos. *Rev Saude* doi:10.1590/S0034-89101992000400005. *Publica*. 1992;26(4):268–74.
 18. Chen S, Ning Y, Tan Y, Lin X, Wang M. An interventional study on the influence of social and family support systems on the fertility pattern of HIV-infected women. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e26027. doi:10.1097/MD.00000000000026027.
 19. Hémono R, Gatara E, Kayitesi L, Packel L, Hunter LA, Kunesh J, et al. CyberRwanda's Pathway to Impact: Results from a cluster-randomized trial of adolescent family planning knowledge, beliefs, self-efficacy, and behavior. *J Adolesc Health*. 2024;74(6):1239–48. doi:10.1016/j.jadohealth.2024.01.035.
 20. Mmeje O, Njoroge B, Wekesa P, Muraige A, Ondondo RO, van der Poel S, et al. Empowering HIV-infected women in low-resource settings: a pilot study evaluating a patient-centered HIV prevention strategy for reproduction in Kisumu, Kenya. *PLoS* doi:10.1371/journal.pone.0212656. *One*. 2019;14(3):e0212656.
 21. Reis CBS, Araújo MAL, Andrade RFV, Miranda AEB. Prevalence and factors associated with paternity intention among men living with HIV/AIDS in Fortaleza, Ceará. *Texto Contexto* doi:10.1590/0104-0707201500003560014. *Enferm*. 2015;24(4).
 22. Savasi V, Parisi F, Oneta M, Laoreti A, Parrilla B, Duca P, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on semen parameters of a cohort of 770 HIV-1 infected men. *PLoS* doi:10.1371/journal.pone.0212194. *One*. 2019;14(2):e0212194.
 23. Frainais C, Vialard F, Rougier N, Aegerther P, Damond F, Ayel JP, et al. Impact of freezing/thawing technique on sperm DNA integrity in HIV-1 patients. *J Assist* doi:10.1007/s10815-010-9417-4. *Reprod Genet*. 2010;27(7):415–21.
 24. Kuon RJ, Schaumann J, Goeggel T, Strowitzki T, Sadeghi M, Opelz G, et al. Patients with idiopathic recurrent miscarriage show higher levels of DR+ activated T-cells that are less responsive to mitogens. *J Reprod Immunol*. 2015;112:82–7. doi:10.1016/j.jri.2015.08.006.
 25. Were EO, Heffron R, Mugo NR, Celum C, Mujugira A, Bukusi EA, et al. Pre-exposure prophylaxis does not affect the fertility of HIV-1-uninfected men. *AIDS*. 2014;28(13):1977–82. doi:10.1097/QAD.0000000000000313.
 26. Mujugira A, Heffron R, Celum C, Mugo N, Nakku-Joloba E, Baeten JM; Partners PrEP Study Team. Fertility intentions and interest in early antiretroviral therapy among East African



- HIV-1-infected individuals in serodiscordant partnerships. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):e33–5. doi:10.1097/QAI.0b013e318288bb32.
27. Stephenson R, Vwalika B, Greenberg L, Ahmed Y, Vwalika C, Chomba E, et al. A randomized controlled trial to promote long-term contraceptive use among HIV-serodiscordant and concordant positive couples in Zambia. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(4):567–74. doi:10.1089/jwh.2010.2113.
28. Haddad L, Wall KM, Vwalika B, Khu NH, Brill I, Kilembe W, et al. Contraceptive discontinuation and switching among couples receiving integrated HIV and family planning services in Lusaka, Zambia. *AIDS.* 2013;27(Suppl 1):S93–103. doi:10.1097/QAD.0000000000000039.
29. Akelo V, McLellan-Lemal E, Toledo L, Girde S, Borkowf CB, Ward L, et al. Determinants and experiences of repeat pregnancy among HIV-positive Kenyan women: a mixed-methods analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131163. doi:10.1371/journal.pone.0131163.
30. Hughes CS, Brown J, Murombedzi C, Chirenda T, Chareka G, Mhlanga F, et al. Estimated costs for the delivery of safer conception strategies for HIV-discordant couples in Zimbabwe: a cost analysis. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):940. doi:10.1186/s12913-020-05784-4.
31. Mmeje O, Njoroge B, Wekesa P, Muraige A, Ondondo RO, van der Poel S, et al. Empowering HIV-infected women in low-resource settings: a pilot study evaluating a patient-centered HIV prevention strategy for reproduction in Kisumu, Kenya. *PLoS journal.pone.0212656.* *One.* 2019;14(3):e0212656.
32. Leslie J, Kiweewa F, Palanee-Phillips T, Bunge K, Mhlanga F, Kamira B, et al. Experiences with simultaneous use of contraception and the vaginal ring for HIV prevention in sub-Saharan Africa. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):175. doi:10.1186/s12905-021-01321-5.
33. Hémono R, Gatara E, Kayitesi L, Packel L, Hunter LA, Kunesh J, et al. CyberRwanda's Pathway to Impact: Results from a cluster-randomized trial of adolescent family planning knowledge, beliefs, self-efficacy, and behavior. *J Adolesc Health.* 2024;74(6):1239–48. doi:10.1016/j.jadohealth.2024.01.035.
34. Saethre EJ, Stadler J. Gelling medical knowledge: innovative pharmaceuticals, experience, and perceptions of efficacy. *Anthropol Med.* 2010;17(1):99–111. doi:10.1080/13648470903569396.



ANÁLISE COMPARATIVA ACERCA DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DO NÍVEL DE CONHECIMENTO SOBRE SÍFILIS ADQUIRIDA ENTRE ESTUDANTES DE UMA UNIVERSIDADE PRIVADA DA ZONA SUL DE SÃO PAULO

Bruna Garcia de Oliveira¹

Isabela Lucena Zapattera²

Julia do Carmo Fernandes³

Júlia Martins Teixeira Martinez⁴

Maria Júlia Souza Nóbrega dos Santos⁵

Cláudia Polubriaginof⁶

Resumo

Introdução: A Sífilis é uma doença infecto-contagiosa, causada pela bactéria *Treponema pallidum*. A transmissão principal ocorre através de relações sexuais desprotegidas, mas também da mãe para o feto durante a gestação (sífilis congênita). A principal medida de prevenção é o uso de preservativos e o diagnóstico exige correlação entre dados clínicos, testes rápidos e exames laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente. O tratamento é feito à base penicilina. Apesar do conhecimento sobre estas informações, as taxas de sífilis adquirida continuam aumentando significativamente nos últimos anos, sobretudo entre jovens e adultos, população predominante no ensino superior, o que evidencia a importância desta temática. **Objetivo:** Coletar e analisar dados epidemiológicos e de conhecimento sobre a doença entre alunos de uma instituição privada da zona sul de São Paulo, a fim de delinear um perfil mais assertivo dessa população, associando o ao processo saúde-doença da sífilis adquirida. **Metodologia:** Trata-se de um estudo tipo analítico observacional transversal, que foi realizado por meio de aplicação

de questionário online via Google Forms, para estudantes da universidade em questão. Os dados foram analisados através de estatística descritiva, gráficos e tabelas. **Resultados e discussão:** O estudo teve um total de 309 respostas, das quais o curso de medicina (25,9%) representou a maioria da amostra. Ainda, o perfil majoritário encontrado foi de estudantes de 20-30 anos (60,5%), do sexo feminino (84,8%), cisgêneros (100%), cis-heterossexuais (78,3%) e com renda familiar mensal entre as faixas de R\$ 1.500,00-3.500,00 (32,4%) e maior que R\$ 6.000,00 (32,4%). Ademais, também foi possível observar que, dentre as pessoas que já testaram para a doença (n=104), o sexo feminino representou a maior parte da amostra (81,73%), assim como as que se declararam homossexuais (57,14%). Além disso, a maioria dos universitários apresentou conhecimentos básicos adequados sobre o agente etiológico (69,6%), sintomas iniciais (88,7%), transmissão (98,7%), prevenção (98,4%), diagnóstico (88,7%) e tratamento (66%) da sífilis, contudo, esses conhecimentos não foram suficientes para garantir uma prática sexual segura, visto que a maioria é sexualmente ativa (75,1%) e

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. brunagarciaarsma25@gmail.com

²Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabelazapa@gmail.com

³Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. juliadocarmofernandes@gmail.com

⁴Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. juliamartinez28082003@gmail.com

⁵Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mariajulianobrega47@gmail.com

⁶Profª. Ma. Do Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro. cpolubriaginof@prof.unisa.br .



não faz uso de preservativo em todas as relações (63,4%). Por fim, notou-se a existência de uma relação direta entre renda e o tipo de serviço de saúde buscado, ou seja, quanto maior o poder aquisitivo, maior a tendência de procura pelos serviços privados. **Conclusão:** Apesar do nível de conhecimento dos voluntários se mostrar compatível com a escolaridade dos mesmos é evidente que o acesso à informação dentro do ambiente universitário não é suficiente para garantir uma prática sexual segura. Deste modo, não foi possível observar uma relação de influência positiva entre o conhecimento sobre sífilis e o comportamento sexual dos discentes. Logo, é imprescindível que mais estudos sobre a temática sejam conduzidos a fim de que falhas sejam identificadas, entendidas e corrigidas, de maneira a ampliar a discussão no ambiente universitário.

Palavras chaves: Sífilis; Epidemiologia; Conhecimento; Atitudes e práticas em saúde; Estudante universitário.

Introdução

A Sífilis é uma doença infectocontagiosa, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*.¹

Trata-se de uma infecção sexualmente transmissível (IST) sistêmica de evolução crônica, curável, exclusiva do ser humano e sujeita a surtos de agudização e períodos de latência que, quando não tratada, pode evoluir para estágios de gravidade variada, acometendo diversos órgãos e sistemas do corpo, especialmente os sistemas nervoso e cardiovascular.^{1,2}

A transmissão principal se dá por meio de relações sexuais desprotegidas com pessoas infectadas, mas também pode ocorrer da mãe para o feto durante a

gestação (sífilis congênita). Ao se infectar, o indivíduo pode ser assintomático ou apresentar lesão, geralmente única e indolor (cancro duro), no local de inoculação do *treponema*, sobretudo na região genital e oral, que desaparece independente de tratamento. Com o decorrer da infecção, costumam aparecer lesões cutâneo-mucosas avermelhadas, principalmente no tronco e nas regiões plantar e palmar. Nos estágios avançados, podem ocorrer lesões ósseas, cardiovasculares e neurológicas. Assim, a doença manifesta-se de diferentes formas clínicas, permitindo a sua classificação em sífilis primária, secundária, latente e terciária.³ A maioria das pessoas são assintomáticas, o que favorece a disseminação da bactéria entre a população. Além disso, vale ressaltar que a transmissibilidade da sífilis é maior nos estágios iniciais da doença (sífilis primária e secundária), diminuindo gradualmente com o passar do tempo (sífilis latente recente ou tardia).¹

O diagnóstico é fácil, sendo ofertado gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Ele exige correlação entre dados clínicos, resultados de testes rápidos (treponêmicos) e exames laboratoriais (treponêmicos e/ou não treponêmicos),³ histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente. Apenas o conjunto de todas essas informações permitirá a correta avaliação diagnóstica de cada caso e, conseqüentemente, a conduta apropriada.¹

A penicilina é o medicamento de escolha no tratamento da sífilis, sendo o único fármaco de eficácia documentada durante a gestação. As doses e vias de administração estão estabelecidas no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente



Transmissíveis” (PCDT-IST), e dependem da fase de infecção e do comprometimento do sistema nervoso central.²

Segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis 2020, no Brasil, entre 2010 a 2019, a taxa de detecção de sífilis adquirida aumentou de 2,1 casos para 72,8 casos por 100 mil habitantes, respectivamente.⁴ Comparativamente, os dados de 2023 demonstraram um aumento crescente na taxa de detecção de sífilis adquirida, com exceção de 2020, em que se observou um declínio na taxa, provavelmente em razão da redução da capacidade diagnóstica durante a pandemia de covid-19, apontando que, em 2021 e 2022, as taxas de detecção de sífilis adquirida atingiram patamares superiores ao período pré-pandemia, com aumento de 23% entre 2021 e 2022, passando de 80,7 para 99,2 casos por 100.000 habitantes, com prevalência na faixa etária de 20 a 29 anos.^{5, 6}

Ademais, estudos anteriores realizados com universitários, demonstraram que, por mais que se pressuponha que estes detenham um maior nível de conhecimento sobre ISTs, incluindo a sífilis, tal fato não se concretiza na prática, visto que demonstrouse que os jovens universitários, na verdade, possuem conhecimento insuficiente sobre a temática, o que reflete em uma prática sexual inadequada para prevenção da doença entre estes indivíduos.^{7,8,9,10,11,12} Contudo, em meio a tal cenário, estudantes do curso de enfermagem, são os que parecem ter um nível de conhecimento mais compatível com o nível educacional que ocupam, mas que, ainda assim, é necessário estimular o autocuidado e reduzir as práticas sexuais inseguras entre a população universitária.^{13,14}

Neste viés, dada a sua importância enquanto doença prevalente e em ascensão

no cenário nacional, assim como por sua maior incidência entre a população jovem e adulta sexualmente ativa, o presente trabalho justifica-se ao levantar dados epidemiológicos, e também referentes ao conhecimento sobre a sífilis adquirida entre a população universitária dos cursos pertencentes às áreas das Ciências Biológicas e da Saúde de uma universidade particular da Zona Sul da cidade de São Paulo – SP.

Diante do apresentado anteriormente, o objetivo deste estudo foi coletar e analisar dados epidemiológicos e de conhecimentos sobre sífilis adquirida entre os estudantes de uma universidade particular da cidade de São Paulo - SP. Além disso, este estudo também buscou identificar disparidades entre os sexos biológicos e as diferentes orientações sexuais quanto à testagem de sífilis; identificar o tipo de serviço mais buscado pelos estudantes tanto para testagem, quanto para tratamento de sífilis, os correlacionando com critérios socioeconômicos; correlacionar comparativamente o nível de conhecimento dos estudantes, com o nível educacional que estes ocupam (ensino superior); com base na taxa de positividade do teste de detecção de sífilis, delinear um perfil mais específico dos participantes, associando-se às variáveis elencadas na identificação do questionário; e observar a possível existência de uma relação positiva entre o nível de conhecimento sobre sífilis e o comportamento sexual dos universitários.

Metodologia

Trata-se de um estudo tipo analítico observacional transversal, que foi realizado por meio de aplicação de questionário online via Google Forms, para estudantes de uma uni-



versidade privada da Zona Sul de São Paulo. Optou-se pela confecção de questionário próprio e autoaplicável, subdividido em três áreas de questionamentos, conforme o Quadro 01, a fim de nortear a busca das informações de interesse. Posteriormente, os dados coletados foram organizados em planilhas do software Excel. Estes dados, por fim, foram analisados através de estatística descritiva, gráficos e tabelas.

2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos somente discentes da universidade privada em questão, regularmente matriculados no Campus 1, pertencentes aos cursos de Ciências Biológicas e da Saúde.

2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos quaisquer indivíduos que não se enquadrem nos critérios de inclusão. 2.3. RISCOS Os riscos envolvidos nesta pesquisa são baixos, visto que se trata de uma aplicação de questionário. Os possíveis riscos envolvidos são em relação ao constrangimento e desconforto que o questionário poderia causar, visto que refere-se a uma IST. Por isso, optou-se pelo formato online e anônimo, visando amenizar os riscos da pesquisa.

2.3. Riscos

Os riscos envolvidos nesta pesquisa são baixos, visto que se trata de uma aplicação de questionário. Os possíveis riscos envolvidos são em relação ao constrangimento e desconforto que o questionário poderia causar, visto que refere-se a uma IST. Por isso, optou-se pelo formato online e anônimo, visando amenizar os riscos da pesquisa.

2.4. Benefícios

Não há benefício individual direto para os participantes. No entanto, os benefícios para a sociedade podem ser observados, como a obtenção de dados que fomentem a discussão sobre a temática da sífilis adquirida entre os acadêmicos.

2.5. Metodologia de análise dos dados

Os dados coletados foram separados de acordo com as três áreas elencadas no questionário, a saber: identificação, conhecimentos básicos sobre sífilis adquirida e perfil epidemiológico. Para cada área será analisada a quantidade de respostas correspondentes a cada item questionado, obtendo-se a frequência, em percentual, das mesmas.

Após, foi feita uma comparação entre os dados percentuais de cada área individualmente, assim como uma correlação entre as três áreas pesquisadas.

Os resultados foram organizados e apresentados através de gráficos e tabelas.

Ademais, foram analisadas as bases de dados do PubMed, Scielo e Medline, através dos descritores “sífilis, epidemiologia, conhecimento, atitudes e práticas em saúde, estudante universitário”, a fim de encontrar na literatura referências que contribuam com a discussão.

2.6. Considerações éticas

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi autorizado pela Comissão de Pesquisa da Universidade Santo Amaro (Unisa), sob protocolo nº 651/2024 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 80142624.9.0000.0081.



Quadro 01 - Questionário aplicado aos estudantes de uma universidade privada da zona sul de São Paulo nos anos de 2024/2025

IDENTIFICAÇÃO				
curso	medicina, veterinária, odontologia, fisioterapia, enfermagem, farmácia, biomedicina, ed. física, biologia, nutrição, estética e cosmética			não faço parte de nenhum destes cursos
idade (anos)	menor que 20	entre 20-30	entre 30-40	41 ou mais
sexo biológico	feminino	masculino		
identidade de gênero	cisgênero	transgênero	outro	
orientação sexual	heterossexual	homossexual	bissexual	outro
renda familiar total (reais)	< 1500/mês	entre 1500-3500/mês	entre 3501-6000/mês	> 6000/mês
QUESTÕES SOBRE CONHECIMENTOS BÁSICOS DA TEMÁTICA				
o que causa a sífilis?	bactéria	vírus	fungo	não sei
sabe primeira manifestação clássica?	tosse e espirros	lesão/ferida em região genital, anal ou oral	coccíria no corpo	não sei
sabe como se transmite?	picada de mosquito	água e alimentos contaminados	relação sexual	não sei
sabe como se previne?	uso de preservativo	uso de máscara e lavagem de mãos	cozinhar bem os alimentos	não sei
sabe como se diagnostica	teste rápido com sangue	swab nasal	escarro pulmonar	não sei
sabe como se trata?	cura sozinha	uso de penicilina (benzetacil)	uso de corticoide	não sei
acha que saber sobre essas questões determina a sua conduta na hora do sexo?	sim	não		
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ENTREVISTADOS				
é sexualmente ativo?	sim	não		
faz uso de preservativos?	em todas as relações	na maioria das relações	quase nunca	nunca uso
número de parceiros sexuais diferentes no último ano	apenas 1	2 ou 3	4 ou mais	sem parceiros sexuais no último ano
com qual objetivo você usa preservativo?	evitar gravidez	evitar ISTs	evitar gravidez e ISTs	nunca uso
ao longo de sua vida você já fez alguma testagem para detectar sífilis?	1	2	3	4 ou mais
já lhe foi oferecido alguma vez testagem rápida para sífilis?	sim	não		
em que tipo de serviço foi realizado o exame	público	privado	nunca fiz teste	
em que tipo de serviço público foi realizado o teste?	UBS	UPA	hospital especializado	não se aplica
quando você realizou seu último teste?	a 2 anos ou mais	a 1 ano	a 6 meses ou menos	nunca fiz
algum teste que você realizou deu positivo?	sim	não	nunca fiz teste	
se sim você fez tratamento completo?	sim	não		

Fonte: Autoria própria.

Resultados e discussão

Ao longo do processo de coleta de dados, o estudo obteve um total de 309 respostas, distribuídas de acordo com os cursos de graduação dos participantes, conforme apresentado na Tabela 01. O curso de Medicina foi o que apresentou o maior número de respondentes, com 80 (25,9%) respostas, seguido por Medicina Veterinária (n = 50 – 16,2%), Enfermagem (n = 45 – 14,6%), Odontologia (n = 37 – 12,0%) e Biomedicina (n = 34 – 11,0%). Também participaram estudantes dos cursos de Fisioterapia e Farmácia, ambos com 21 (6,8%) respostas, Nutrição (n = 11 – 3,6%), Educação Física (n = 2 – 0,6%) e Biologia (n = 1 – 0,3%). Além disso, 7 participantes (2,2%) declararam não estar vinculados a nenhum dos cursos listados no questionário, e não foram obtidas respostas provenientes do curso de Estética e Cosmetologia.

Tabela 01 - Relação dos cursos que responderam ao questionário online autoaplicável

Curso	N (%)	N (%)	
Medicina	80 (25,9)	Biomedicina	34 (11,0)
Medicina Veterinária	50 (16,2)	Educação Física	2 (0,6)
Odontologia	37 (12,0)	Biologia	1 (0,3)
Fisioterapia	21 (6,8)	Nutrição	11 (3,6)
Enfermagem	45 (14,6)	Outros	7 (2,2)
Farmácia	21 (6,8)		

Fonte: Autoria própria.

Ao se analisar os dados obtidos, observa-se que o curso de Medicina concentrou o maior número de participantes. Tal fato pode estar relacionado ao envolvimento direto de discentes desse curso na condução da pesquisa, o que pode ter favorecido a divulgação e adesão ao instrumento de coleta. Apesar disso, pode-se considerar que tal situação não comprometeu a abrangência da amostra, visto que foi possível obter representatividade de diferentes cursos da área da saúde.

As limitações relacionadas à amostragem, à aplicação do questionário e à não participação de determinados cursos serão elencadas ao final da discussão.

A tabela 02 apresenta o perfil socioeconômico dos voluntários da pesquisa. Observa-se que a faixa etária predominante entre os estudantes é de 20 a 30 anos, representando 60,5% (n = 187) da amostra, seguido pelos menores de 20 anos (27,8%), estudantes entre 31 e 40 anos (8,1%) e, por fim, os maiores de 41 anos (3,6%). Com relação ao sexo biológico, 262 (84,8%) estudantes alegaram ser do sexo feminino e 47 (15,2%) do masculino. Todos os participantes (n = 309 – 100%) declararam-se cisgênero. Quanto à orientação sexual, a maioria (n = 242 – 78,3%) declarou-se heterossexual, enquanto 7,5% (n = 23) se identificaram como homossexual, 12,9% (n = 40) como bissexual e 0,6% (n = 2) como pansexual. Em relação à renda familiar



mensal, os intervalos de R\$ 1.500,00 a R\$ 3.500,00 e acima de R\$ 6.000,00 apresentaram a mesma frequência, com 100 respostas cada (32,4%), seguidos pela faixa de R\$ 3.501,00 a R\$ 6.000,00 (n = 77 – 24,9%) e pela de até R\$ 1.500,00 (n = 32 – 10,4%).

Tabela 02 - Dados referentes a identificação dos universitários

Identificação	< 20 anos	20 – 30 anos	31 – 40 anos	> 41 anos
Idade	< 20 anos	20 – 30 anos	31 – 40 anos	> 41 anos
N (%)	86 (27,8)	187 (60,5)	25 (8,1)	11 (3,6)
Sexo biológico	Feminino	Masculino		
N (%)	262 (84,8)	47 (15,2)		
Id. de gênero	Cisgênero	Transgênero		
N (%)	309 (100)	0 (0)		
Orient. sexual	Heterossexual	Homossexual	Bissexual	Pansexual
N (%)	242 (78,3)	23 (7,5)	40 (12,9)	2 (0,6)
Renda familiar	< 1500 \$/mês	1500 – 3500 \$/mês	3501 – 6000 \$/mês	> 6000 \$/mês
N (%)	32 (10,4)	100 (32,4)	77 (24,9)	100 (32,4)

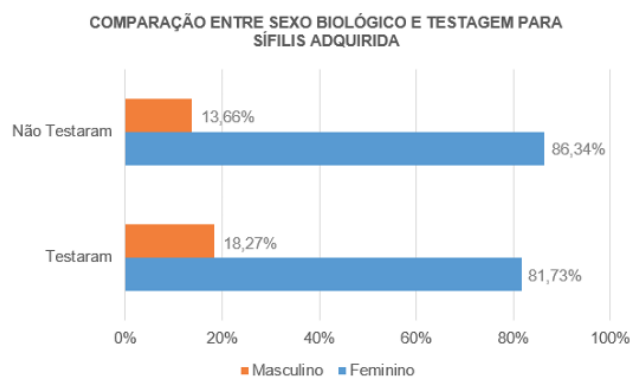
Fonte: Autoria própria.

Quanto aos dados referentes ao sexo e a faixa etária, estes encontram-se em consonância com os do Mapa do Ensino Superior no Brasil – Edição 2025, elaborado pelo Sindicato das Entidades Mantenedoras de Estabelecimentos de Ensino Superior no Estado de São Paulo (Semesp), o qual indica que 60,8% dos estudantes matriculados em instituições privadas de ensino superior se declaram do gênero feminino. Além disso, a faixa etária predominante nos cursos presenciais é de até 24 anos (61,2%), seguida pela faixa de 25 a 29 anos (17,2%)¹⁵.

Já no que se refere à renda familiar mensal, duas faixas se destacaram de forma equivalente: R\$1.500,00 a R\$3.500,00 e acima de R\$6.000,00, ambas com 32,4% (n = 100) das respostas. Essa distribuição revela uma dupla predominância, indicando a presença tanto de estudantes de baixa quanto de alta renda no mesmo ambiente universitário, o que pode ser explicado, em parte, pela existência de programas como o Programa Universidade para Todos (ProUni), o Fundo de Financiamento Estudantil (FIES) e

políticas internas de bolsas, assim como pela oferta de cursos considerados de “alto padrão”, como Medicina, Odontologia e Veterinária. De acordo com uma pesquisa de 2018 realizada em faculdades públicas, cerca de 23,5% dos estudantes estão concentrados nas faixa de renda mensal de mais de 1 a 2 salários mínimos, mas com grande variação regional 16, o que equivaleria, no ano de 2025, a faixa de R\$1.412,00 e até R\$2.824,00. Embora haja certa correspondência com os dados aqui apresentados, especialmente nas faixas mais baixas, é importante destacar que a realidade econômica dos estudantes de universidades privadas ainda é pouco explorada na literatura acadêmica. Nesse sentido, os resultados desta pesquisa contribuem de forma relevante para ampliar o entendimento sobre o perfil socioeconômico desse tipo de instituição.

Gráfico 01 - Sexo biológico e testagem para sífilis adquirida



Fonte: Autoria própria.

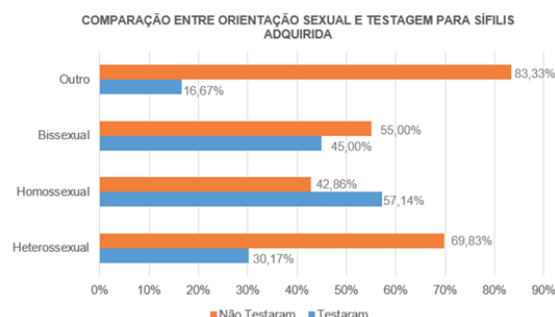
Ainda, conforme exposto no gráfico 01, a comparação entre sexo biológico e testagem para sífilis revela que do total de voluntários que já fizeram algum teste para detecção da doença (n = 104), 81,73% (n = 85) são do sexo feminino. Este dado reflete uma tendência já observada em outros estudos¹⁷⁻¹⁹: mulheres buscando os serviços de saúde com maior frequência em relação aos



homens, evidenciando a desigualdade entre gêneros no uso destes serviços. Essa diferença é influenciada, em grande parte, por construções socioculturais que associam o cuidado com a saúde a uma prática feminina, enquanto a masculinidade tradicional desencoraja os homens a demonstrarem vulnerabilidade ou necessidade de cuidado. Assim, muitos homens acabam negligenciando a prevenção e o diagnóstico precoce de doenças em prol da manutenção de um ideal equivocado e nocivo de masculinidade.

Ao analisar as informações referentes à orientação sexual dos voluntários e a testagem para sífilis adquirida, conforme exposto no gráfico 02, observa-se que, de modo geral, independente da orientação sexual dos estudantes, há um padrão predominante de não testagem. Esse dado evidencia que a associação entre comportamentos sexuais de risco e pessoas LGBTQIAPN + é infundada, sendo resultado de uma visão estigmatizada e ultrapassada pautada em normas heteronormativas que atribuem, de forma equivocada, maior vulnerabilidade a essa população^{20,21}. E ainda, diversos outros estudos já demonstraram que comportamentos de risco não são inerentes à orientação sexual, mas sim, ao contexto em que se dão as práticas sexuais, e que esse tipo de estigma ainda vigente contribui para barreiras no acesso à testagem e aos cuidados em saúde^{22,23}.

Gráfico 02: Orientação sexual e testagem para sífilis adquirida.



Fonte: Autoria própria.

Durante o estudo, também foi analisado o grau de conhecimento dos estudantes sobre a sífilis adquirida através de perguntas básicas sobre a doença e os resultados estão expostos na tabela 03.

Sobre a causa da doença, 215 (69,6%) dos estudantes responderam corretamente sobre o agente etiológico da sífilis. Contudo, uma parcela significativa (20,4%) afirmou que a sífilis é causada por vírus e, ainda, 27 (8,7%) estudantes alegam não saber qual é o agente infeccioso da sífilis. Além disso, quando interrogados sobre a primeira manifestação clássica da doença, 274 (88,7%) estudantes responderam acertadamente. As outras respostas mais frequentes foram tosse e espirros 12 (3,9%) e 21 (6,8%) dos alunos alegaram não saber.

Tabela 03 - Dados referentes ao conhecimento básico dos universitários sobre sífilis adquirida

Conhecimentos básicos	Bactéria	Vírus	Fungo	Não sei
O que causa a sífilis?				
N (%)	215 (69,6)	63 (20,4)	4 (1,3)	27 (8,7)
Qual a primeira manifestação clássica?	Tosse e espirros	Coeira no corpo	Lesão/ferida em região genital, anal ou oral	Não sei
N (%)	2 (0,6)	12 (3,9)	274 (88,7)	21 (6,8)
Como é transmitida?	Picada de mosquito	Relação sexual sem preservativo	Água e alimentos contaminados	Não sei
N (%)	0 (0)	305 (98,7)	0 (0)	4 (1,3)
Como se prevenir?	Uso de preservativos	Uso de máscara e lavagem das mãos	Cozinhar bem os alimentos	Não sei
N (%)	304 (98,4)	0 (0)	0 (0)	5 (1,6)
Como se faz o diagnóstico?	Teste rápido com sangue	Swab nasal	Escarro pulmonar	Não sei
N (%)	274 (88,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Qual o tratamento?	Cura sozinha	Uso de penicilina / benzatril	Uso de corticoide	Não sei
N (%)	0 (0)	204 (66)	49 (15,9)	56 (18,1)
Saber sobre essas questões de termina sua conduta sexual?	Sim	Não		
N (%)	298 (96,4)	11 (3,6)		

Fonte: Autoria própria.



Ao que concerne a transmissão e a prevenção da doença existe quase uma unanimidade entre os estudantes de que a doença é transmitida, principalmente, por relações sexuais desprotegidas (98,7%) e que pode ser prevenida através do uso de preservativo durante as relações sexuais (98,4%). Acerca do diagnóstico, 274 (88,7%) estudantes assinalaram que a doença é diagnosticada por meio de teste rápido com sangue, 34 (11%) estudantes disseram não saber como é feito o diagnóstico e 1 (0,3%) estudante escolheu escarro pulmonar como ferramenta diagnóstica.

No que diz respeito ao tratamento da sífilis, 204 (66%) dos estudantes, responderam de forma correta. Entretanto, 56 (18,1%) alegaram não saber e 49 (15,9%) acreditam, erroneamente, que corticosteroides podem ser usados para tratar esta doença.

Por fim, os alunos foram questionados sobre se saber essas informações determina suas condutas sexuais e como resultado, obtiveram-se 298 (96,4%) respostas positivas e 11 (3,6%), negativas.

Logo, verifica-se que o nível de conhecimento dos universitários da área da saúde é adequado e compatível com a maioria das perguntas foram respondidas corretamente. Essa mesma dinâmica pode ser observada em Freitas et al.,¹² (2022) visto que, em ambos os estudos as respostas corretas acerca dos conhecimentos básicos sobre a sífilis adquirida são predominantes.

No decorrer deste trabalho também foi feita uma análise epidemiológica sobre aspectos individuais e sociais do comportamento sexual dos participantes desta pesquisa cujos resultados encontram-se expostos na tabela 04.

A partir disso, nota-se que a grande maioria dos estudantes (75,1%) têm vida sexual ativa. No entanto, observa-se que existe não só uma parcela significativa de estudantes que nunca usam preservativos em suas relações, mas também uma porcentagem expressiva de participantes com mais de um parceiro sexual, correspondendo, respectivamente, a 29,1% e 14,3%. E ainda, é importante ressaltar que 66,3% dos universitários alegam não terem feito testagem para detecção de sífilis.

Tendo em vista esses achados, em oposição ao que foi constatado pela última pergunta da tabela 03, entende-se que o conhecimento sobre a sífilis adquirida não é suficiente para assegurar, de forma efetiva, a adesão às práticas sexuais seguras nem mesmo entre estudantes da área da saúde. Vale mencionar que uma situação semelhante é evidenciada em Sales et al.,²⁴ (2016) onde verifica-se, também, que universitários da área da saúde adotam comportamentos sexuais de risco ao negligenciar ações preventivas, apesar de conhecerem as ISTs às quais todos estão vulneráveis.

Portanto, assim como foi mencionado em Carvalho et al.,⁷ (2020), faz-se necessário pesquisar outras variáveis que contribuam com essa incoerência, tal qual a escassez de ações diretas dos serviços de saúde públicos com objetivo de prevenir e evitar a disseminação de ISTs, como a sífilis, através da realização periódica de testes rápidos no ambiente universitário, por exemplo.

Tabela 04 - Dados referentes ao perfil epidemiológico dos universitários participantes da pesquisa

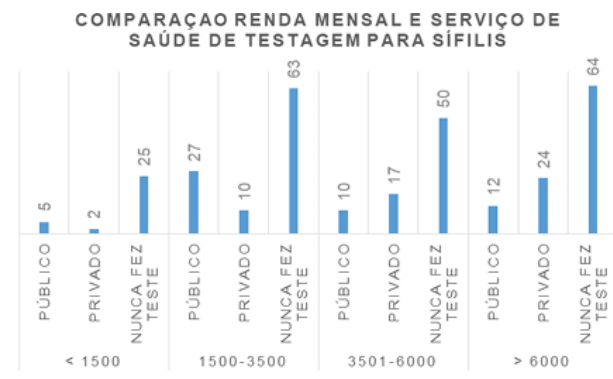
Epidemiologia	Sim	Não	Quase nunca uso	Nunca uso
E sexualmente ativo? N (%)	232 (75,1)	77 (24,9)		
Faz uso de preservativo? N (%)	Em todas as relações 113 (36,6)	Na maioria das vezes 72 (23,3)	34 (11)	90 (29,1)
Nº parceiros sexuais no último ano N (%)	Apenas 1	2 ou 3 parceiros	4 ou mais parceiros	Sem parceiros no último ano
	202 (65,4)	32 (10,4)	12 (3,9)	63 (20,4)



Com qual objetivo você faz uso de preservativo?	Evitar gravidez	Evitar ISTs	Evitar gravidez e ISTs	Nunca uso
N (%)	52 (16,8)	42 (13,6)	136 (44)	79 (25,6)
Já fez testagem para detecção de sífilis?	0 testagens	1 testagem	2 testagens	3 ou mais testagens
N (%)	205 (66,3)	45 (14,6)	25 (8,1)	34 (11)
Já lhe foi oferecido alguma testagem rápida para sífilis?	Sim	Não		
N (%)	40 (12,9)	269 (87,1)		
Em que tipo de serviço foi realizado o exame?	Público	Privado	Nunca fez teste rápido para sífilis	
N (%)	53 (17,2)	54 (17,5)	202 (65,4)	Não se aplica
Em que tipo de serviço público foi realizado o teste?	UBS	UPA	Hospital especializado	
N (%)	51 (16,5)	5 (1,6)	20 (6,5)	233 (75,4)
Quando realizou o último teste?	Nunca fez	Há 6 meses ou menos	Há 1 ano	Há 2 anos ou mais
N (%)	203 (65,7)	33 (10,7)	31 (10)	42 (13,6)
Algum teste foi positivo?	Sim	Não	Nunca fez teste	
N (%)	1 (0,3)	109 (35,3)	199 (64,4)	
Se sim, fez o tratamento completo?	Sim	Não	Não se aplica	
N (%)	2 (0,6)	10 (3,2)	297 (96,1)	

Fonte: Autoria própria.

Gráfico 03 - Renda mensal e serviço de saúde para testagem de sífilis adquirida



Fonte: Autoria própria.

De acordo com o gráfico 03, que compara a renda mensal dos voluntários com o tipo de serviço de saúde utilizado para testagem, observa-se uma nítida associação entre renda e o sistema de saúde procurado. Indivíduos com renda mensal entre R\$ 3.501,00 e R\$ 6.000,00, bem como aqueles com renda superior a R\$ 6.000,00, demonstraram maior preferência pelo serviço de saúde privado. Por outro lado, os grupos com renda mensal de até R\$ 1.500,00 e de R\$ 1.501,00 a R\$ 3.500,00 utilizaram, majoritariamente, o serviço público. Deste modo, é seguro dizer que existe uma relação direta entre maior poder aquisitivo e a busca por serviços privados, ao passo que pessoas com menor renda recorrem predominantemente ao Sistema Único de Saúde (SUS) e isso mostra, da mesma maneira que em Levorato et al.,²⁵ (2013) que a situação econômica é um importante determinante no uso dos serviços de saúde.

Ademais, é relevante salientar que o presente estudo apresenta limitações, uma vez que o mesmo envolve uma amostra reduzida e restrita a uma comunidade e localidade específica, ou seja, universitários de uma universidade privada da Zona Sul do Município de São Paulo. Além disso, por envolver um questionário autoaplicável como ferramenta para coleta de dados podem existir divergências quanto à confiabilidade das respostas. Entretanto, a relevância do estudo é percebida não só porque proporciona uma análise detalhada do grau de influência exercido pelo conhecimento sobre a sífilis adquirida na conduta sexual dos participantes dessa pesquisa, mas também, porque ao permitir a compreensão do perfil epidemiológico mais prevalente entre os estudantes é possível identificar comportamento e fatores de risco, os quais devem ser levados em consideração para que possam ser realizadas ações, realmente, efetivas contra a disseminação de ISTs, como a sífilis adquirida.

Considerações finais

De acordo com os resultados, é possível delimitar um perfil epidemiológico para os uni-



versitários em questão que consiste, majoritariamente, em: pessoas do sexo feminino, na faixa etária dos 20-30 anos, cisgênero, cis-heterossexuais e com renda mensal predominante de R\$1.500,00 a R\$3.500,00 reais e superior a R\$6.000,00 reais.

Ainda, foi possível observar que houve uma prevalência de pessoas do sexo feminino que realizaram testagem para sífilis em relação ao sexo masculino. Todavia, é importante mencionar que a não realização do teste para detecção da doença é predominante para todos os sexos biológicos e orientações sexuais analisadas.

Também vale ressaltar que o serviço mais buscado para testagem, de modo geral, foi o privado. Contudo, ao analisar separadamente as faixas de renda percebe-se que pessoas com maior poder aquisitivo têm preferência por serviços de saúde privados enquanto pessoas de classes sociais mais baixas recorrem, predominantemente, ao Sistema Único de Saúde (SUS). Infelizmente, não foi possível elaborar uma análise significativa quanto ao tipo de serviço procurado para o tratamento da sífilis visto que apenas dois alunos alegaram ter feito o tratamento completo.

Ademais, é relevante salientar que apenas um voluntário alegou ter testado positivo para doença. Sendo assim, foi inviável delinear um perfil mais específico dos participantes, associando-o às variáveis elencadas na parte de identificação do questionário.

Acrescido a isso, apesar do nível de conhecimento dos voluntários se mostrar compatível com a escolaridade dos mesmos, é evidente que o acesso à informação dentro do ambiente universitário não é suficiente para garantir uma prática sexual segura. Deste modo, conclui-se que, em alinhamento ao que foi presumido anteriormente, não foi possível ob-

servar uma relação de influência positiva entre o conhecimento sobre sífilis e o comportamento sexual dos universitários. Logo, é imprescindível que mais estudos sobre a temática sejam conduzidos a fim de que falhas sejam identificadas, entendidas e corrigidas, de modo a ampliar a discussão no ambiente universitário.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2024 abr 8]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view
2. Salomão R. Infectologia: bases clínicas e tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023. p. 653–6.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Sífilis 2021 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado 2024 abr 20]. Número especial. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/sifilis/boletim_sifilis_2021_internet.pdf/view
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2020 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2024 abr 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de>



- conteudo/boletins epidemiologicos/2020/sifilis/boletim_sifilis_2020.pdf/view
5. Agwu A. Sexuality, sexual health, and sexually transmitted infections in adolescents and young adults. *Top Antivir Med.* 2020 Jun;28(2):459–62.
 6. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Sífilis 2023 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023 [citado 2024 abr 8]. Número especial. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023>
 7. Carvalho RXC, Araújo TME. Conhecimentos, atitudes e práticas de adolescentes universitários sobre sífilis: estudo transversal no Nordeste. *Rev Saude Publica.* 2020;54:120.
 8. Fonte VRF, Spindola T, Francisco MTR, Sodré CP, André NLNO, Pinheiro CDP. Jovens universitários e o conhecimento acerca das infecções sexualmente transmissíveis. *Esc Anna Nery.* 2018;22:e20170318.
 9. Araújo G, Rodrigues A, Silva E, Oliveira L, Santos M. Avaliação do conhecimento de estudantes universitários do Vale do Paraíba – SP sobre infecção por HIV e Sífilis. *Res Soc Dev.* 2023 out 18;12(10):e139121043622.
 10. Rosendo MG, Araújo PS, Nogueira WP, Brasil MHF, Reis RK, Oliveira JS, Freire MEM, Silva ACO. Prevalência de testes reagentes para *Treponema pallidum* entre universitários e fatores associados. *Contrib Ciênc Soc.* 2023 out 17;16(10):21805–18.
 11. Da Fonte VRF, Spindola T, Francisco MTR, Sodré CP, André NLNO, Pinheiro CDP. Conhecimento e percepção de risco em relação às infecções sexualmente transmissíveis entre jovens universitários. *Cogitare Enferm.* 2018; 23 (3).
 12. Freitas IG, Felix AMS, Eloi HM. Conhecimento de estudantes de enfermagem sobre infecções sexualmente transmissíveis. *Rev Baiana Enferm.* 2022;36.
 13. Dantas KTB, Spindola T, Teixeira SBV, Lemos ACM, Ferreira LEM. Young academics and the knowledge about sexually transmitted diseases: contribution to care in nursing. *Rev Pesqui Cuid Fundam Online.* 2015 jul 17(3):3020–36.
 14. Lima VL, Bernardo HP, Baldissera VDA, Gil NLM, Magnabosco GT, Moura DRO, Höring F. Análise comparativa do conhecimento de estudantes de enfermagem sobre HIV/AIDS e sífilis. *Rev Baiana Enferm.* 2022 jul 28.
 15. INSTITUTO SEMESP. Mapa do Ensino Superior. 15ª ed. São Paulo: SEMESP, 2025.
 16. Associação Nacional dos Dirigentes das Instituições Federais de Ensino Superior (ANDIFES). V Pesquisa Nacional de Perfil Socioeconômico e Cultural dos Graduandos das IFES – 2018 [Internet]. Brasília (DF): FONAPRACE; 2019 [citado 2025 jul 28]. Disponível em: <https://www.andifes.org.br/wp-content/uploads/2019/05/V-Pesquisa-Nacional-de-Perfil-Socioeconomico-e-Cultural-dos-as-Graduandos-as-das-IFES-2018.pdf>
 17. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os



- serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(3):565–74.
18. Schraiber LB, Gomes R, Couto MT, Figueiredo WS, Barbosa RM. Homens e saúde na pauta da atenção básica. *Ciênc Saúde Colet*. 2010;15(1):973–82.
 19. Couto MT, Gomes R, Silva GA. Homens, saúde e políticas públicas: equidade de gênero em questão. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(3):753–63.
 20. Rocha KB, Abadi AM, Beltrame B, Pizzinato A. Marcadores sociais, estigma e narrativas de risco e saúde na testagem rápida para HIV entre usuários e profissionais da saúde. *Mudanças Psicol Saúde*. 2024;31(2):77–87.
 21. Silva JCPC, Cardoso RRS, Gonçalves RS. Diversidade sexual: uma leitura do impacto do estigma e discriminação na adolescência. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2021;26(7):2643–52.
 22. Sandfort TGM, et al. The impact of stigma on HIV testing decisions for gay, bisexual, queer and other men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2022;22:471.
 23. Cerqueira-Santos E, Barbosa RM, Pinho AA, Paiva V. Estigma e discriminação relacionados à identidade de gênero e à vulnerabilidade ao HIV/aids entre mulheres transgênero: revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2019;35(4):e00112718.
 24. Sales WB, Caveião C, Visentin A, Mocolin D, Costa PM, Simm EB. Comportamento sexual de risco e conhecimento sobre IST/SIDA em universitários da saúde. *Rev Enferm Ref*. 2016:19–27.
 25. Levorato CD, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Cien Saude Colet*. 2014;19(4):1263–74.



ENFRENTAMENTO TERAPÊUTICO DE DOENÇAS CAUSADAS POR PRÍONS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafaela De Marchi Gherini Mingione¹
Frederico Mennucci de Haidar Jorge²
Jonas Moraes Filho³

Resumo

Introdução: As doenças priônicas, como as Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EETs) e a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), são distúrbios neurodegenerativos raros e fatais causados pelo acúmulo de proteínas priônicas mal dobradas (PrP^{Sc}). Atualmente não possuímos terapias eficazes contra doenças causadas por príons, algo que gera uma necessidade de avaliar o impacto e o possível uso de fármacos já existentes contra essas Encefalopatias. **Objetivo:** Este trabalho visa comparar possíveis terapias com medicamentos disponíveis no mercado (Flupirtina, Doxiciclina, Quinacrina, Anticorpo monoclonal PRN100 e Polissulfato de Pentosano). **Métodos:** A pesquisa foi realizada a partir da busca de ensaios clínicos nas bases de dados PUBMED, SCIELO, Cochrane e BVS. **Resultados:** Inicialmente foram encontrados 12395 artigos, porém após aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos. **Discussão:** A Flupirtina demonstrou benefícios cognitivos relevantes (como a melhora no ADAS-Cog e MMSE), enquanto o Anticorpo monoclonal PRN100 mostrou potencial em modular a progressão da doença. A doxiciclina aumentou a sobrevivência em um dos estudos. A Quinacrina apresentou resultados inconsistentes e o Polissulfato de Pentosano Sódico (PPS), limitações de segurança. As principais limitações foram amostras pequenas, pacientes em diferentes estágios da doença e falta de biomarcadores pre-

coces. **Conclusão:** Flupirtina e PRN100 são as abordagens mais promissoras. Pesquisas futuras devem priorizar a intervenção precoce, ensaios controlados randomizados e possivelmente terapia combinatória.

Palavras-chave: Príons; Encefalopatia Espongiforme Transmissível; Doença de Creutzfeldt-Jakob; Terapia anti-príon; Ensaios clínicos.

Introdução

As doenças priônicas, também conhecidas como Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), representam um grupo raro e fatal de distúrbios neurodegenerativos que afetam tanto humanos quanto animais. Essas condições são caracterizadas pelo acúmulo da isoforma patológica da proteína priônica (também conhecida como PrP^{Sc}), que leva à degeneração progressiva do tecido cerebral. Apesar de sua raridade, as doenças priônicas despertam grande interesse científico devido a sua patogênese única, característica terminal e ao desafio que representam para o desenvolvimento de terapias eficazes. Dentre as prionopatias, a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ ou CJD, em inglês) é a mais comum e pode ser usada como modelo para estudo dessas enfermidades.¹⁻³

Existem duas isoformas da proteína priônica, a fisiológica e a patológica. O Príon celular (PrP^C) é uma glicoproteína ancorada

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. rafaelamingione@gmail.com

²Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro - SP. fmhjorge@gmail.com

³Professor Co-Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP. jmfilho@prof.unisa.br



na membrana de diversas células e é essencial para a proteção de células nervosas, "contribuindo na manutenção da homeostase da mielina, regulando diversos processos do sistema imune e participando em aspectos da progressão cancerígena"⁴. Já o Príon "patológico" (PrPSc) ou partícula proteica infecciosa, é o agente etiológico das doenças priônicas. Diferentemente de outros patógenos, o príon não possui material genético, sendo composto exclusivamente por uma proteína misfolded (PrPSc) com capacidade de converter a forma normal da proteína priônica (PrPC) em sua conformação patológica. Esse processo de conversão resulta na formação de agregados proteicos que causam dano neuronal e, conseqüentemente, morte celular. A natureza única do príon desafia os paradigmas tradicional da biologia molecular, infectologia e neurologia.⁴⁻⁵

Epidemiologicamente, a DCJ é uma doença rara afetando cerca de 1-2 casos por milhão de pessoas por ano⁶. No Brasil, entre os anos de 2005-2010 foram identificados 132 casos da Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD ou em português DCJ). Apesar das doenças Priônicas apresentarem baixa incidência e prevalência (representando apenas 0,07% das doenças infecciosas e parasitárias no território brasileiro entre 2005-2010)⁷. A forma esporádica da DCJ (sDCJ ou sCJD, em inglês) é a mais prevalente correspondendo a cerca de 85% de todos os casos reportados, enquanto as causas genéticas (ou familiares, associadas a mutação de um gene) e adquiridas (como a variante da DCJ associada ao consumo de carne contaminada com o príon da encefalopatia espongiforme bovina) são menos comuns. A DCJ afeta igualmente ambos os sexos e tem uma média de início por volta dos 60 anos tendo o pico

de mortalidade entre 75 e 79 anos sendo mais elevado em mulheres mais jovens e homens mais velhos, com um curso clínico rapidamente progressivo que leva ao óbito em média dentro de 6-12 meses após o início dos sintomas.⁸⁻¹⁰

A fisiopatologia da DCJ está intimamente ligada à acumulação de PrPSc no sistema nervoso central (SNC). A conversão de PrPC em PrPSc resulta na formação de placas amiloides e vacuolização do tecido cerebral, conferindo-lhe um aspecto esponjoso. Como mencionado anteriormente, a etiologia da DCJ varia conforme a forma da doença. Na sDCJ, a etiologia permanece desconhecida, não estando associada a mutações genéticas ou exposição a fontes externas de prions. A compreensão destes mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. O início dos sintomas é geralmente caracterizado pela demência de rápida progressão, acompanhada de mioclonia, tremores, ataxia cerebelar e sintomas extrapiramidais^{11,12}. O melhor prognóstico dessa doença representa cerca de 12 meses de vida após o diagnóstico, sendo a média entre 4-5 meses de sobrevivência¹¹⁻¹⁴. O estágio final é caracterizado pelo mutismo acinético (paciente em estado de alerta, porém sem capacidade de fala ou movimento) e morte^{11,12}.

O enfrentamento terapêutico das doenças priônicas permanece um dos maiores desafios da medicina moderna, uma vez que, até o momento, não existem tratamentos capazes de curar ou alterar significativamente o curso fatal dessas enfermidades. A abordagem atual consiste no controle sintomático e no suporte aos pacientes e familiares¹⁵. No entanto, avanços na compreensão biológica dos prions e na



identificação de alvos moleculares têm aberto novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias inovadoras¹⁶. Este trabalho busca investigar a eficácia de drogas como a Doxiciclina, Flupirtina, Quinacrina, Anticorpos Monoclonais (MAB) e Polissulfato de Pentosano no controle da progressão da DCJ, com a hipótese de que essas substâncias podem modular a conversão do PrPc em PrPSc, reduzir a neurotoxicidade e prolongar a sobrevida dos pacientes. A revisão destas estratégias terapêuticas busca analisar a viabilidade das terapias contra DCJ, além de interpretar e comparar através da análise descritiva, os resultados encontrados em Estudos clínicos disponíveis, evidenciando as drogas com melhor desempenho em relação às outras opções farmacológicas.

Metodologia

2.1. Desenho experimental:

Trata-se de uma pesquisa literária do tipo revisão sistemática com levantamento de publicações científicas acerca de intervenções terapêuticas existentes visando o tratamento de doenças priônicas.

2.2. Procedimentos de busca e seleção das evidências

2.2.1. Base de dados

A busca dos ensaios clínicos referentes a temática do estudo foi feita através das bases de dados científicos a seguir: PUBMED (National Library of Medicine dos Estados Unidos); SciELO (Scientific Electronic Library Online); COCHRANE (banco de dados na área da saúde no Reino Unido); além de MEDLINE (Literatura internacional em Ciências da Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde) através da plataforma BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

2.2.2. Descritores

Na busca foram utilizados os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subjects Headings), além de operadores booleanos: (((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies))); (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) e ((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy).

2.2.3. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade/ inclusão do estudo foram: ensaios clínicos realizados com pacientes humanos, diagnosticados com doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) ou por sua forma esporádica (sCJD). Foram avaliados estudos que fizeram uso de Quinacrina, Doxiciclina, Flupirtina, Polissulfato de Pentosana e anticorpos monoclonais (PRN100).

Por ser um assunto recente e em andamento, não foi delimitado um período para o levantamento das evidências científicas. Verificou-se artigos em português e inglês que abordaram os descritores MeSH referentes à temática deste estudo.

Os critérios de exclusão incluíram: outros tipos de estudo, estudos fora do contexto avaliado, estudos relacionados a Alzheimer e Parkinson ou que fizeram uso de outras terapias.

2.3. Procedimento de análise por pares:

A revisão por pares ou “referee system/peer review” foi realizada através da busca dos descritores e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão por dois indivíduos diferentes e não associados a pesquisa, que verificaram os números e artigos encontrados pelo método definido.



2.4. Análise estatística:

A análise dos dados foi realizada somente através da análise descritiva dos estudos selecionados.

Resultados e discussão

3.1. Fluxograma

Figura 1



Fonte: Autoria própria, inspirada no modelo PRISMA 2020.

3.2. Base de Dados

3.2.1. PUBMED:

A partir dos descritores MeSH ((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) foram encontrados 4.958 resultados reduzidos para 29 resultados quando aplicado o filtro “Clinical trials”. Após leitura, foram selecionados apenas 7 resultados de acordo com os critérios de elegibilidade.

A partir dos descritores MeSH (((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies))) foram encontrados 2.560 resultados reduzidos a 19 a partir da utilização do filtro “Clinical trials”. Após análise dos ensaios, apenas 6 estavam dentro da proposta, e todos eram iguais aos que apareceram na primeira fase da pesquisa.

A partir dos descritores MeSH (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) foram encontrados 24

resultados. O filtro “Clinical trials” não resultou em nenhum artigo, apesar de existir um ensaio clínico entre os 24 resultados, fazendo uso do anticorpo monoclonal PRN100.

3.2.2. COCHRANE

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) indicou 19 resultados, todos ensaios clínicos. Quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultou em 5 ensaios clínicos iguais aos encontrados no PUBMED.

((((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies)))) também resultou em 19 ensaios clínicos, que após critérios de exclusão resultaram nos mesmos 5 ensaios clínicos.

((((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) não obteve resultado.

É importante observar que esta base de dados científicos permite a pesquisa de sinônimos, explicando o porquê dos dois primeiros resultados serem iguais.

3.2.3. SCIELO:

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) apresentou apenas um resultado, que fora excluído diante dos critérios de elegibilidade.

((((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies)))) resultou em 5 resultados, todos excluídos por não apresentarem os critérios necessários.

Já (((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) não apresentou resultados.

3.2.4. BVS: MEDLINE E LILACS



Através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) escolhi as bases de dados MEDLINE e LILACS, e em outra etapa, filtrei o tipo de estudo para “ensaio clínico” e o idioma para inglês e português.

((Transmissible spongiform encephalopathies) OR (Creutzfeldt Jakob)) AND (therapy) correspondeu inicialmente a 2632 resultados, reduzidos a 45 resultados exclusivamente da base de dados MEDLINE, através da aplicação do filtro. Ao aplicar se os critérios de exclusão, restaram 5 ensaios clínicos condizentes com os encontrados nas outras plataformas.

((Creutzfeldt-Jakob) OR (sCJD)) AND ((therapy) OR (antibodies)) inicialmente apresentou 2163 resultados, reduzidos à 44 resultados após aplicação do filtro, todos pertencentes à base de dados MEDLINE. Após seleção, restaram os mesmos 5 ensaios.

((Monoclonal antibody) AND (therapy)) AND (Creutzfeldt-Jakob)) apresentou 14 resultados, porém não obteve resultados quando aplicado o filtro de “Ensaio clínico”. No entanto, dentre os 14 resultados iniciais, existia um ensaio clínico fazendo uso do anticorpo monoclonal PRN100.

3.3. Estudos selecionados

A partir da aplicação e uso dos critérios de inclusão e exclusão selecionamos os estudos pertinentes ao escopo proposto pela pesquisa, totalizando 10 ensaios clínicos, sendo: 3 estudos referentes ao fármaco Quinacrina, 2 referentes à Doxiciclina, 1 referente à Flupirtina, 1 referente ao Polissulfato de Pentosana e 1 referente ao anticorpo monoclonal PRN100.

Quadro 1

Nº do estudo (referencial)	Droga (Dose)	Nome	Autores	Ano	Resultados encontrados	Conclusões
1 (18)	Quinacrina - 300mg/dia	Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Michael D Geschwind et al	2013	Modelo de regressão de Cox HR: 1.43 na comparação entre quinacrina e placebo (95% CI: 0.58-3.53, p=0.43). Decisão médio final na escala Rankin: Quinacrina+ = 0.3 e placebo+0 (p=0.02). Decisão médio CDR-SB: Quinacrina+ = -0.3 e placebo+ = 3.2 (p=0.01)	Nenhuma diferença significativa na sobrevivência em 2 meses entre o grupo de intervenção e grupo controle. O grupo tratado com quinacrina teve um declínio menor em 2 de 3 escalas funcionais (Escala Rankin e CDR-SB)
2 (19)	Quinacrina - 300mg/dia	Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial	John Collinge et al	2009	Inicialmente encontraram “mortalidade” mais baixa nos pacientes que escolheram a quinacrina, que, após ajustar os parâmetros, não demonstrou diferença significativa; sobrevivência estratificada pela escala de Rankin inicial: HR=0.87 (95% CI 0.49-1.52, p=0.02); sobrevivência reportada desde primeiros sintomas estratificada por tipo de doença prionica: HR= 1.14 (CI 0.69-1.89, p=0.61).	Não afetou significativamente o curso clínico da doença no grupo de intervenção
3 (20)	Quinacrina - 300mg/dia	Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease	Makashi Nakajima et al	2004	Mudanças de humor e cognitivas: duração de 2-8 semanas durante o período de administração de quinacrina, com regressão gradual após término do tratamento possivelmente sustentados por achados nos exames de EEG e DW-RM	Melhora clínica transitória, sustentada 1-2 meses durante tratamento
4 (21)	Doxiciclina - 100mg/dia	Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Stephane Haik et al	2014	Resultados similares com em relação a progressão da doença entre os grupos de intervenção HR=1.1 (95% CI 0.5-1.7) e p=0.50)	Não afetou significativamente o curso clínico da CID
5 (23)	Doxiciclina - 100mg/dia	Doxycycline in early CID: a double-blind randomised phase 3 end observational study	Daniela Vargas et al	2016	Combinando os dois tipos de estudo: HR= 0.63 (95% CI: 0.402-0.996, p=0.049), demonstrando superioridade estatística do grupo de intervenção em relação ao controle	Aumento observado no tempo de sobrevivência no grupo tratado com Doxiciclina.
6 (26)	Flupirtina - 300 a 600mg/dia	Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CID: A double-blind study	M Otto et al	2004	ADAS-Cog: mudança média de 4.4. No grupo FLU = 20 e no grupo PLA = 0 (p=0.02). Tempo de sobrevivência: Grupo FLU média= 143 dias, mediana= 107 dias; Grupo PLA média= 97 dias e mediana= 106 dias (p=0.10)	Diminuição significativa da deterioração neurológica nos testes de memória em pacientes tratados com flupirtina. FLU possui efeitos benéficos na função cognitiva de pacientes com CID.
7 (28)	Polissulfato de Pentosana - 1200mg/dia	Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases	Yoshio Tsuboi et al	2009	4 pacientes recebendo infusão de pentosana apresentaram períodos de sobrevivência maiores que os relatados, com média de 24,2 meses. Já o Rankin score modificou no decorrer do tratamento era em média de 3,5 reduzindo para uma média de 2,2 após final da pesquisa.	Instituição de Pentosana (PPS) na dose intraventricular não é capaz de reverter o curso clínico da doença, mas pode ou prevenir déficits neurológicos, ou em alguns casos, melhorar o efeito neuroprotetor e maior tempo de sobrevivência.
8 (29)	MAB (PRN100): 80 a 120mg/kg a cada 2 semanas	Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme	Simon Mead et al	2022	Pacientes apresentaram declínio neurológico progressivo apresentado pela escala MRC-Prion Disease Rating Scale. Paciente 2 apresentou maior duração clínica de CID (p=0.02). Paciente 2 apresentou maior duração clínica de CID (p=0.02) além de padão atenuado de PrP no córtex parietal e occipital, sugerindo possível remoção de PrP patológica. Paciente 3 apresentou uma marcação sináptica física de PrP em regiões periventriculares, diferentemente dos controles.	Estabilização temporária em alguns pacientes e sobrevida prolongada em um caso de CID idiopática, apesar de não interromper regeneração neurológica. Apresentou evidências de redução da deposição de PrP e ausência de neurotoxicidade, além de estabilização temporária de 3 pacientes quando atingido concentração plasmática.

Fonte: Autoria própria com base nos artigos selecionados

Discussão

A partir da revisão sistemática dos agentes terapêuticos investigados para a DCJ, observou-se um cenário heterogêneo, com resultados clínicos que variam desde benefícios modestos até ausência de eficácia significativa.

A Quinacrina, apesar do seu efeito anti-prionico in vitro, apresentou inconsistências nos ensaios clínicos, com o estudo mais promissor demonstrando melhora neurológica transitória, correlacionada a alterações no eletroencefalograma (EEG) e na ressonância magnética ponderada por difusão (DW-RM)²⁰. Enquanto isso, o estudo realizado por Michael



D Geschwind et al.¹⁸ indicou um declínio cognitivo menor em duas escalas (Rankin e CDR-SB) quando comparados ao grupo placebo. Esses achados sugerem um possível efeito sintomático ou modulador da progressão, embora sem impacto na sobrevida global. A variabilidade observada pode estar relacionada a desafios farmacocinéticos como a baixa penetração no Sistema Nervoso Central (SNC) devido à barreira hematoencefálica, neurotoxicidade em uso prolongado, heterogeneidade fenotípica da doença e início tardio da intervenção.¹⁸⁻²⁰

A Doxíciclina, por sua vez, apresentou resultados divergentes em dois ensaios clínicos. Enquanto um estudo não evidenciou diferença na sobrevida ou na progressão da doença²², outro demonstrou um aumento significativo no tempo de sobrevida, sugerindo que o momento da intervenção terapêutica possa ser determinante²³. A seleção dos pacientes com progressão mais lenta e o atraso no início do tratamento podem ter enviesado os resultados, reforçando a necessidade de biomarcadores precoces para identificar candidatos ideais à terapia. Além disso, a possível resistência priônica in vivo e as limitações na concentração da droga no SNC destacam a importância de estratégias combinatórias ou de otimização posológica.^{22,23}

A Flupirtina emergiu como uma opção com efeitos neuroprotetores relevantes, demonstrando benefícios cognitivos em pacientes com DCJ, conforme evidenciado pela melhora no ADAS-Cog e MMSE. Embora não tenha impactado a sobrevida, sua ação estabilizadora na função cognitiva sugere um papel potencial em retardar o declínio neurológico, especialmente em estágios iniciais ou em pacientes de alto risco. Além disso, a adaptação da escala ADAS-Cog (originalmente desenvolvida para outras

demências) mostrou-se viável para monitorar a progressão da DCJ, possibilitando que futuros estudos explorem sua aplicação em outros contextos clínicos.²⁶

O Polissulfato de pentosana sódica (PPS) apresentou resultados promissores em modelos animais, com prolongamento do tempo de incubação do PrPSc²⁸, mas seu uso em humanos foi marcado por desafios significativos. A administração intraventricular contínua associou-se a complicações como coleções subdurais e espasmos mioclônicos, limitando sua viabilidade clínica. Apesar disso, a sobrevida prolongada em alguns pacientes e a redução quantitativa do PrPSc resistente à protease em análises post mortem sugerem um mecanismo de ação potencialmente relevante, o qual se beneficiaria com estudos futuros com ajustes de dose e vias de administração.²⁸

O Anticorpo monoclonal PRN100 representou um avanço conceitual no tratamento da DCJ, com demonstração de segurança e alcance de concentrações terapêuticas no Líquido cefalorraquidiano (LCR). A estabilização clínica temporária observada em alguns pacientes e a redução na deposição de PrPSc em análises neuropatológicas reforçam seu potencial mecanismo de ação. No entanto, a progressão inexorável da doença em todos os casos tratados destacou a importância da intervenção precoce, idealmente em estágios pré-sintomáticos, além da necessidade de protocolos posológicos mais intensivos. A observação de um caso de angiopatia amilóide por PrP levantou questões sobre possíveis efeitos colaterais relacionados a deposição priônica modificada, exigindo cautela em estudos futuros.²⁹



Considerações finais

Esta revisão sistemática identificou que a Flupirtina e o Anticorpo monoclonal PRN100 emergem como as abordagens mais promissoras no manejo da DCJ, com evidências de benefícios cognitivos e modulação da progressão da doença, respectivamente. A doxiciclina também demonstrou potencial em aumentar a sobrevivência em um estudo, enquanto a quinacrina e o PPS apresentaram resultados inconsistentes ou limitações significativas de segurança. As principais limitações incluem amostras pequenas, heterogeneidade nos estágios da doença e falta de biomarcadores precoces, resultando na perda do melhor momento de intervenção. Sugere-se que estudos futuros devem priorizar ensaios clínicos padronizados, randomizados e controlados, acompanhado de intervenções precoces e possivelmente terapias combinatórias, além da validação de biomarcadores para melhor seleção de pacientes e monitoramento terapêutico.

Referências

1. Whitechurch BC, Welton JM, Collins SJ, Lawson VA. Prion Diseases. *Adv Neurobiol.* 2017;15:335-364. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5_13.
2. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:519-50. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.519.
3. Manni G, Lewis V, Senesi M, Spagnolli G, Fallarino F, Collins SJ, Mouillet-Richard S, Biasini E. The cellular prion protein beyond prion diseases. *Swiss Med Wkly.* 2020 Apr 24;150:w20222. doi: 10.4414/smw.2020.20222.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982 Apr 9;216(4542):136-44. doi: 10.1126/science.6801762.
5. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev.* 2009 Oct;89(4):1105-52. doi: 10.1152/physrev.00006.2009.
6. Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network. CJD surveillance data. Mortality "All CJD (excluding vCJD): annual mortality rates per million" and "Sporadic CJD: Annual rates per Million". Disponível em: https://www.eurocjd.ed.ac.uk/data_tables
7. Cardoso CA de O, Navarro MBM de A, Soares BEC, Cardoso TA de O. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priônicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cadernos Saúde Coletiva [Internet].* 2015 Mar;23(1):2-10. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v23n1/1414-462X-cadsc-23-01-00002.pdf>
8. Abrahantes JC, Aerts M, van Everbroeck B, Saegerman C, Berkvens D, Geys H, Mintiens K, Roels S, Cras P. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(7):457-65. doi: 10.1007/s10654-007-9146-x.
9. Denouel A, Brandel JP, Seilhean D, Laplanche JL, Elbaz A, Haik S. The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: evidence from an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol.* 2023 Jul;38(7):757-764. doi: 10.1007/s10654-023-01004-5.
10. Klug GM, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, Matěj R, Howley R,



- Farrell M, Breithaupt M, Zerr I, van Duijn C, Ibrahim-Verbaas C, Mackenzie J, Will RG, Brandel JP, Alperovitch A, Budka H, Kovacs GG, Jansen GH, Coulthard M, Collins SJ. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Dec;84(12):1372-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-304820.
11. Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Emerg Med*. 2022 Feb;52:267.e1-267.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.038.
 12. Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Prion diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:393-403. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00028-6.
 13. Kojima G, Tatsuno BK, Inaba M, Velligas S, Masaki K, Liow KK. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnoses. *Hawaii J Med Public Health*. 2013 Apr;72(4):136-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3689509/>
 14. CDC. Classic Creutzfeldt-Jakob Disease [Internet]. Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD). 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/creutzfeldt-jakob/about/>
 15. NHS. Treatment - Creutzfeldt-Jakob disease [Internet]. NHS. 2019. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/creutzfeldt-jakob-disease-cjd/treatment/>
 16. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012 Jul;11(7):618-28. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70063-7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):841.
 17. PubChem. Quinacrine [Internet]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2004. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinacrine>
 18. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN, Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB, Miller BL. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2013 Dec 3;81(23):2015-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f3b4.
 19. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, Rossor M, Rudge P, Siddique D, Spyer M, Thomas D, Walker S, Webb T, Wroe S, Darbyshire J. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):334-44. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70049-3.
 20. Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi M, Yamauchi A, Kataoka Y. Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(3):158-63. doi: 10.1159/000076350.
 21. PubChem. Doxycycline [Internet]. PubChem. PubChem; 2019. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxycycline>
 22. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A,



- Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014 Feb;13(2):150-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70307-7.
23. Vargas D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, Krasnianski A, Breithaupt M, Fincke F, Kramer K, Friede T, Zerr I. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Feb;88(2):119-125. doi: 10.1136/jnnp-2016-313541.
24. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 53276, Flupirtine; [cited 2025 Apr. em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flupirtine> 12]. Disponível
25. Perovic S, Schröder HC, Pergande G, Ushijima H, Müller WE. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). 10.1006/exnr.1997.6559. *Exp Neurol.* 1997 Oct;147(2):518-24. doi:
26. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, Irle E, Pergande G, Ellers-Lenz B, Windl O, Kretschmar HA, Poser S, Prange H. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology.* 2004 Mar 9;62(5):714-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000113764.35026.ef.
27. Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol.* 2004 May;78(10):4999-5006. doi: 10.1128/jvi.78.10.4999-5006.2004.
28. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology.* 2009 Oct;29(5):632-6. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01058.x.
29. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, Mok T, Nihat A, Hyare H, Canning S, Schmidt C, Campbell T, Darwent L, Muirhead N, Ebsworth N, Hextall P, Wakeling M, Linehan J, Libri V, Williams B, Jaunmuktane Z, Brandner S, Rudge P, Collinge J. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol.* 2022 Apr;21(4):342-354. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.



AVALIAÇÃO IN SILICO DE CISTEÍNO-PROTEASES DE TRYPANOSOMA CRUZI COMO ALVO IMUNOGÊNICO E FARMACOLÓGICO

Guilherme Vieira Gonçalves¹

Resumo

Introdução: A Doença de Chagas é uma condição clínica que ainda se debruça sobre fortes vulnerabilidades biopsicossociais. Ainda que os índices epidemiológicos da patologia tenham apresentado avanços significativos em razão das iniciativas de âmbito nacional, tal doença permanece sendo um grande desafio para o enfrentamento das enfermidades parasitárias, fazendo-se fundamental a busca por abordagens biotecnológicas que investiguem alvos farmacológicos e moléculas de potencial imunogênico. Neste contexto, merecem destaque as cisteíno-proteases, uma categoria de hidrolase abundante no *Trypanosoma cruzi*, cuja função é associada a sobrevivência, multiplicação, diferenciação e evasão do sistema imune dos hospedeiros. **Objetivo:** O seguinte trabalho busca determinar a viabilidade de seletos segmentos peptídicos de cisteíno-proteases derivadas de *Trypanosoma cruzi* como potenciais alvos imunogênicos. **Metodologia:** Inicialmente, sequências nucleotídicas de cisteíno-proteases de *Trypanosoma cruzi* foram reunidas em banco de dados do NCBI, analisadas por homologia no BLASTn, e traduzidas por meio do BLASTX. Em seguida, a sequência protéica primária foi submetida às análises multiparamétricas do ProtParam ExPASy e ProSite ExPASy. Posteriormente, foram aplicados de forma combinada uma série de critérios de elegibilidade para evidenciar fragmentos proteicos com características bioquímicas desejáveis. Uma vez reunidos, tais parâmetros possibilitaram o delineamento de um grupo de peptídeos candidatos a imunógenos. Na etapa seguinte, tais alvos

foram analisados quanto à probabilidade de indução de resposta imune via MHC-1 por intermédio das simulações realizadas pelo Immune Epitope Database. Por fim, a cisteíno-protease foi avaliada em relação à capacidade de ancoragem a outras drogas com atividade tripanocida em investigação, tais como o itraconazol. **Resultados:** A submissão da sequência gênica da cisteíno-protease aos algoritmos do BLASTn e BLASTX permitiu a determinação de um fragmento peptídico composto por 467 aminoácidos. Também foi atestado que seu ponto isoelétrico (pI) equivale a 5.38 e que seu índice de estabilidade é 40.88, conferindo instabilidade à molécula. Finalmente, foram obtidos ainda os valores médios de hidrofobicidade (-0.046) e do índice alifático (74.20). Tais dados predizem que a proteína apresenta boa solubilidade em ambiente celular, satisfatório tempo de meia-vida (30 horas *in vitro*) e pI apropriado para investigações prospectivas de docking. Ao final desse processo, a proteína foi analisada sob a ótica de diversos outros critérios bioquímicos, que determinaram a eleição de nove peptídeos com potencial imunogênico promissor. Dentre os candidatos, cinco apresentaram elevada probabilidade de elicitar resposta imune via MHC-1, reforçando a aptidão dos segmentos selecionados como fortes imunógenos. **Conclusão:** Desse modo, conclui-se que a busca por novos imunógenos e farmacoterapias alternativas para a tripanossomíase é um passo importante para o tratamento adequado da patologia no país. Nesse sentido, é importante que as análises *in silico* propostas no presente trabalho sejam consideradas futuramente,

¹Graduando em Medicina, Universidade Santo Amaro.



já que podem fornecer informações valiosas para subsidiar estudos prospectivos capazes de ratificar a viabilidade dessas novas terapias no combate à Doença de Chagas.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Saúde Única; Bioinformática.

Introdução

1.1. Transmissão, sintomatologia e epidemiologia da Doença de Chagas

A tripanossomíase americana, popularmente conhecida como Doença de Chagas (DC), configura-se como uma parasitose bastante diversa não somente quanto às sintomatologias, como também aos possíveis quadros clínicos. Essa condição possui como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi*, que apresenta grande polimorfismo a depender de seu estágio evolutivo. O principal vetor ou transmissor do organismo patogênico, principalmente na América do Sul, é o inseto hematófago da espécie *Triatoma infestans*. Todavia, é importante salientar que outras espécies dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus* são vetores reconhecidos da enfermidade, e por conseguinte, merecem destaque nas ações de monitoramento epidemiológico (REY et al., 2008).

É relevante destacar que a transmissão do *T. cruzi* pode ocorrer de diversas maneiras. Dentre elas, são relevantes as formas de contágio através do vetor, em que há contato das fezes contaminadas do percevejo com as mucosas expostas ao coçar a região picada; por transfusão de sangue infectado com o protozoário; por via congênita ou pelo canal do parto; por via oral mediante ingestão de alimentos contendo fragmentos de triatomíneos portadores do agente; por

transmissão acidental em laboratório ou por meio de transplante de órgãos de um doador chagásico para um receptor sem a doença. Diante dessa ampla pluralidade de propagação, a prevenção e o controle da patologia analisada se tornam desafiadores, principalmente nas regiões com condições sanitárias precárias (PORTO et al., 2022).

Em relação à sintomatologia, a Doença de Chagas habitualmente se manifesta em duas grandes etapas. Na fase aguda (que pode evoluir para a modalidade crônica), é comum a ocorrência de febre, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, miocardite, meningoencefalite e sinal de Romaña, especialmente em crianças. Já a fase crônica pode permanecer latente durante um grande período de tempo, manifestando alterações eletrocardiográficas, tais como bloqueio do ramo direito, extrassístoles ventriculares e bloqueio atrioventricular. Porém, esse quadro pode progredir para insuficiência cardíaca ou para arritmias graves acompanhadas de palpitações, dispnéia, precordialgia, tosse, síncope e fenômenos embólicos. Ainda nesse sentido, o parasito pode acometer não só o coração, como também o esôfago e o intestino, gerando o megaesôfago e o megacólon, associados à disfagia, regurgitação, odinofagia, sialose, emagrecimento, constipação, fecaloma, meteorismo e distensão abdominal (PORTO et al., 2022).

Por mais que os índices epidemiológicos da doença tenham apresentado avanços significativos em razão das campanhas nacionais e iniciativas de âmbito internacional, a tripanossomíase ainda se mantém endêmica em diversas regiões da América Latina, especialmente no norte do Brasil. Isso se deve principalmente ao avanço da urbanização e ao desmatamento das regiões



florestais alocadas nessa porção do país. Vale ressaltar ainda que correntes migratórias das nações em endemia para outros pontos como o Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão e Austrália têm contribuído significativamente para o aumento de infecções a nível mundial nas últimas décadas. Sendo assim, essa doença merece atenção e investimentos globais e a responsabilidade de controle e tratamento não deve ser delegada apenas aos países mais afetados, já que frequentemente não apresentam condições financeiras e tecnológicas suficientes para tal finalidade (JATENE et al., 2022).

1.2. Desafios para o enfrentamento da doença

Conforme descrito anteriormente, a transmissão da tripanossomíase se debruça sobre vulnerabilidades biopsicossociais. Em países como o Brasil, onde grande parcela da população não é contemplada com as mínimas condições de saneamento básico e habitação, o combate à DC beira o ineficaz. A estrutura domiciliar nas regiões carentes é precária ao ponto de oferecer ao vetor um ambiente favorável para a sua implantação e proliferação, principalmente quando as residências estão alocadas próximas a áreas de floresta. Portanto, é evidente que os moradores desses locais sobrevivem em circunstâncias incompatíveis com a dignidade humana. Outrossim, a falta de água potável, seja para consumo ou para higiene, viabiliza a manutenção de um ambiente insalubre e propício à propagação de diversas outras patologias (REY et al., 2008).

Além disso, é inegável o descaso das autoridades governamentais frente às demandas básicas dessa população. Tal fator é evidenciado principalmente pela falta de investimentos em vacinas e tratamentos os

quais poderiam mitigar os impactos da tripanossomíase. No Brasil, a terapia farmacológica da doença é baseada exclusivamente no benzonidazol, que não só apresenta baixa ação tripanocida (conferindo uma reduzida eficiência ao fármaco), como também é altamente tóxico ao organismo. Portanto, as atuais intervenções médicas se mostram insatisfatórias. Dessa maneira, é de suma relevância a descoberta de novos alvos terapêuticos que possam oferecer um tratamento mais eficiente e menos nocivo, sejam eles vacinais ou medicamentosos, assim como se objetiva o seguinte trabalho.

1.3. Moléculas de *Trypanosoma cruzi* de interesse médico

O tripomastigota causador da doença pode viabilizar sua infecção no hospedeiro através de múltiplos fatores de virulência. Nesse sentido, é importante mencionar que algumas proteínas presentes no parasito são responsáveis não só pela interiorização do tripanossomo nos tecidos-alvos, como também pela erosão dos revestimentos histológicos do organismo acometido a fim de possibilitar uma invasão a nível hematogênico, dando continuidade ao seu ciclo vital. Por serem imprescindíveis ao protozoário, tais enzimas podem ser bons focos de toxicidade seletiva (FILHO, 2021).

Dentre elas, merecem destaque variadas proteases capazes de garantir plasticidade celular ao protozoário, permitindo que o parasito possa progredir tanto ao longo de seus estádios evolutivos, quanto no seu ciclo vital. Essas moléculas são responsáveis por catalisar a hidrólise das ligações peptídicas entre os aminoácidos constituintes das cadeias proteicas, gerando dessa forma peptídeos menores e até aminoácidos livres. Por apresentarem elevada diversidade, tais



hidrolases foram agrupadas de maneira sistemática de acordo com a posição da ligação peptídica que clivam e também em relação à natureza química de seus sítios ativos. (RAWLINGS et al., 2002; LÓPEZ-OTÍN e BOND, 2008; QUESADA et al., 2009).

A partir dos critérios descritos, essas enzimas podem ser classificadas em exopeptidases e endopeptidases. As primeiras são definidas como proteínas encarregadas de clivar as cadeias polipeptídicas nas extremidades, enquanto as segundas são responsáveis por cisar as porções internas dos peptídeos. Em relação às exopeptidases, se o ponto alvo da fragmentação for próximo à região C-terminal ou à N-terminal, elas serão chamadas de carboxi e aminopeptidases respectivamente. (GUPTA et al., 2002).

Por outro lado, as endopeptidases são designadas conforme a natureza química do sítio catalítico, podendo ser metaloproteases, serino-proteases, aspártico-proteases ou cisteíno-proteases. (SILVA-LÓPEZ, 2010).

Sob essa ótica, uma vez que as cisteíno-proteases são as mais abundantes dentre as hidrolases mencionadas, elas representam elevada importância médica e terapêutica no combate à DC. Neste grupo, algumas representam significativos fatores de virulência, pois estão envolvidas na sobrevivência, multiplicação, diferenciação do tripanossomo, e também na evasão do sistema imune. Portanto, a inativação de tais enzimas é potencialmente um dos caminhos para promover um tratamento mais eficiente e menos tóxico aos pacientes com tripanossomíase, fator que contribuiria para uma expressiva melhora na qualidade de vida de uma população cercada de vulnerabilidades sociais (BONALDO et al., 1991).

Objetivo

O seguinte trabalho busca determinar a viabilidade de seletos segmentos peptídicos de cisteíno-proteases derivadas de *Trypanosoma cruzi* como potenciais alvos imunogênicos. Para tanto, tais proteínas serão analisadas a partir de critérios bioquímicos, conformacionais e estereoscópicos, gerando dessa forma fragmentos proteicos que serão posteriormente submetidos a inquéritos de docking molecular.

Metodologia

3.1. Busca de sequências gênicas de cisteíno-proteases de *Trypanosoma cruzi*

As proteínas avaliadas são resultado da expressão de genes alocados no genoma do *Trypanosoma cruzi*. Uma vez transcritas e traduzidas, essas sequências de nucleotídeos deram origem às cisteíno-proteases de grande relevância na patogenicidade da doença em questão. Isso posto, tais cadeias nucleotídicas foram reunidas através de algoritmos de busca encontrados no Nucleotide NCBI (National Center for Biotechnology Information), disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Após esse procedimento, as sequências obtidas passaram por mecanismos de procura de similaridade do BLASTn, responsáveis por determinar a validade dos fragmentos submetidos (ALTSCHUL et al., 1997). A investigação da homologia permitiu agrupar as cadeias nucleotídicas completas dos genes das cisteíno-proteases, as quais foram ratificadas pela verificação da paridade entre as trincas nucleotídicas presentes e os códons de iniciação e parada, que demarcam o processo de tradução celular.

3.2. Predição *in silico* de estruturas de cisteíno-proteases de *Trypanosoma cruzi*



A cadeia nucleotídica foi integralmente remetida às análises feitas pelo ExPASy Translate e pelo BLASTx. Através destes, foi possível a obtenção do encadeamento sequencial dos aminoácidos presentes na proteína, também definido como sequência primária. Após isso, o segmento resultante foi processado na plataforma BLASTp, capaz de reunir peptídeos com conformações estruturais fortemente semelhantes entre si mediante comparação com as proteínas armazenadas no Protein Data Bank (PDB) (ALTSCHUL et al., 1997; BERMAN et al., 2000).

Em seguida, a sequência primária de aminoácidos originada foi verificada pelas ferramentas do ProtParam contido no ExPaSy (GASTEIGER et al., 2003). Por meio desta, o fragmento foi examinado tendo como base diversos critérios bioquímicos, dentre os quais são relevantes: estimativa de meia-vida, quantidade e constituição dos aminoácidos, coeficiente de extinção, nível de hidrofobicidade, taxa de instabilidade baseados em dipeptídeos de comportamento conhecido, índice alifático, composição atômica e peso molecular. Ainda nesse sentido, os locais correspondentes aos sítios catalíticos foram identificados por intermédio dos instrumentos contemplados no Prosite ExPASy (SIGRIST et al., 2002). Aquela mesma cadeia de aminoácidos serviu de substrato para previsão não só das regiões onde as estruturas secundárias de folhas β -pregueadas e α -hélices ocorrem, como também da localização celular compartimentalizada da enzima. Esse resultado foi subsidiado pelos algoritmos dispostos no DepLoc-1.0, em que foi usada a matriz de substituição BLOSUM62 (ALMAGRO ARMENTEROS et al., 2017).

Ao final das verificações envolvendo as sequências primárias, tais segmentos foram importantes pontos de partida para a definição

das correspondentes estruturas tridimensionais. Isso foi feito a partir da conjugação entre diferentes recursos computacionais, como o I-TASSER (que organiza hierarquicamente a estrutura e a função de proteínas), Raptor X (capaz de inferir a participação e a determinação de domínios peptídicos) e PyMOL (encarregado da modelagem estrutural) (ZHANG, 2008, KÄLLBERG et al., 2012, FAURE et al., 2019).

3.3. Escolha *in silico* de peptídeos derivados de cisteíno-proteases de *Trypanosoma cruzi*, candidatos a imunógeno em potencial

Quando comparadas, a sequência linear de aminoácidos e a conformação tridimensional contribuíram tanto para identificação de diversas regiões peptídicas de interesse, quanto para seleção manual do segmento protéico munido das melhores características de um peptídeo candidato a imunógeno vacinal. Para essa escolha, foram utilizados como critérios de inclusão: acessibilidade física da região, presença ou ausência de domínios peptídicos, existência de α -hélices ou de folhas β -pregueadas, tamanho, solubilidade, redundância consecutiva de aminoácidos, exposição na superfície da proteína, polaridade, participação de resíduos de cisteína na parte interna do segmento, presença ou ausência de glutamina e asparagina na região N-terminal ou de prolina e glicina na porção C-terminal, e por fim, existência ou não do motivo RGD (arginina - glicina - aspartato). A combinação entre todos esses parâmetros foi pertinente para definir o fragmento proteico candidato a imunógeno. Na etapa subsequente, os peptídeos elegíveis foram avaliados quanto à capacidade de elicitar resposta imune via MHC-I através das simulações realizadas pelo Immune Epitope Database, a fim de reforçar potencial imunógeno das moléculas selecionadas (CALIS. et al, 2013).



3.4. Docking molecular utilizando como alvo farmacológico cisteíno-proteases de *Trypanosoma cruzi*

A determinação dos arranjos tridimensionais das moléculas de cisteíno-proteases foi integrada a análises complementares voltadas a ferramentas de docking molecular. Nesse sentido, foram utilizados os algoritmos do SwissDock, disponíveis em <http://www.swissdock.ch/>, a fim de realizar as simulações farmacocinéticas de ancoragem mencionadas. O refinamento desse processo foi feito com o auxílio do software de interações estéricas ChimeraX, em que as conformações enzimáticas do *Trypanosoma cruzi* assumiram função de targets, enquanto as moléculas ligantes foram variados compostos farmacológicos com estruturas dispostas nos softwares anteriormente citados. Levando tais combinações em consideração, foram analisadas as contagens de clusters e também os valores relativos às suas forças de interação, no intuito de verificar a efetividade de uma combinação que mereça investigação prospectiva em exames terapêuticos futuros.

Com a finalidade de tornar a metodologia proposta didática, apresenta-se o seguinte fluxograma que elucida os estágios sequenciais compreendidos na execução do presente projeto de pesquisa:

Imagem 1 - Fluxograma com representação das etapas metodológicas que compõem o delineamento experi-

mental do projeto de pesquisa



Resultados

Inicialmente, foi realizada uma busca pelas sequências nucleotídicas de uma cisteíno-protease importante para a patogenicidade da Doença de Chagas, a cruzipaina. Conforme descrito anteriormente, a pesquisa do gene codificador de tal proteína foi feita através do banco de dados NCBI, que viabilizou a obtenção completa dos segmentos de DNA associados a esse peptídeo.

Em seguida, a fim de garantir que o encadeamento de nucleotídeos selecionado contemplava integralmente o gene de interesse, foi verificada a presença dos códons de iniciação (ATG) e de parada (TAG, TGA e TAA) no começo e no fim do fragmento de DNA respectivamente.

Com a confirmação do sequenciamento adequado do gene, tornou-se possível a submissão da cadeia nucleotídica completa aos algoritmos do ExPASy Translate, capazes de prever a cadeia primária dos aminoácidos que fazem parte da estrutura da



cruzipaína. Dessa maneira, a reunião de todos os processos anteriores permitiu o surgimento dos seguintes resultados parciais:

Tabela 1 - Cruzipaína e seu respectivo encadeamento primário de aminoácidos

Proteína	Sequência Primária de Aminoácidos
Cruzipaína (UBT23809.1)	<p>Met SGWARALSLAAVLVVMet ACLVPAATASLHAEETLASQFAEFKQKHGRVYESAAEEAFRLSVFRENLFRLHAAANPHATFGVTPFSDLTRFEFRSRYHNGAAHFAAAQERARVPVNVVGGAPAAVDWRARGAVTAVKDGQCGSCWAFSAIGNVECWFLAGHPLTNLSEQMet LVSCDKTDSGCGGGLMet NNAFEWIVQENNGAVYTEDSYPPYASGEGISP PCTTSGHTVGTATIGHVELPQDEAQAIAWLVANGPVAVAVDASSWMet TYTGGVMet TSCVSEQLDHGVLVGYNDSSAAVPYWIKNSWTAQWGEDGYIRIAKGSNQCLVKEEASSAVVGGPGPTPEPTTTTTTSAPGPSYFVQMet SCTDAACIVGCENVLPTGQCLLTTSGVSAIVTGAETLTEEVEFFASTHCSGPSVRSVPLNQCWLLRGSVEFFCGSSSSGR LADVDRQRRYQPYHSRHRRL Stop 3</p>

Fonte: O autor, 2023. Fonte dos dados: EXPASy Translate.

Tabela 2 - Composição aminoacídica da cruzipaína com suas respectivas proporções

Aminoácido	Número de resíduos	Percentual de Composição na Sequência	Percentual de Composição por Grupo
Grupos R apolares alifáticos	Alanina (Ala)	58	12,42%
	Glicina (Gly)	40	8,56%
	Isoleucina (Ile)	11	2,35%
	Leucina (Leu)	31	6,64%
	Metionina (Met)	7	1,50%
	Prolina (Pro)	23	4,92%
	Valina (Val)	43	9,20%
Grupos R aromáticos	Fenilalanina (Phe)	17	3,64%
	Tirosina (Tyr)	12	2,57%
	Triptofano (Trp)	11	2,35%
Grupos R polares não carregados	Asparagina (Asn)	17	3,64%
	Cisteína (Cys)	17	3,64%
	Glutamina (Gln)	18	3,85%
	Serina (Ser)	43	9,20%
	Treonina (Thr)	34	7,28%
Grupos R com carga positiva	Histidina (His)	13	2,78%
	Arginina (Arg)	22	4,70%
	Lisina (Lys)	7	1,50%
Grupos R com carga negativa	Aspartato (Asp)	14	3,00%
	Glutamato (Glu)	29	6,21%

Em sequência, a molécula completa da cruzipaína foi enviada à ferramenta Prosite do Expasy para predição de suas regiões conservadas. Após esse processo, a proteína foi avaliada sob a ótica de diversos critérios de inclusão, a fim de evidenciar os segmentos peptídicos com maior potencial imunogênico. Nesse sentido, foram selecionadas as sequências com tamanho entre 10 e 15 aminoácidos, ponto isoelétrico distante de 7, elevado tempo de meia-vida (em reticulócitos *in vitro*), estáveis e com adequada hidropaticidade (determinada pelo índice GRAVY, que deve ser preferencialmente negativo). Foram desclassificados da seleção os fragmentos com repetições consecutivas de aminoácidos, com presença de mais de dois resíduos de cisteína na parte interna do segmento, com ocorrência de glutamina e asparagina na região N-terminal ou de prolina e glicina na porção C-terminal, e por fim, aqueles com domínios RGD (arginina - glicina - aspartato). A união dos critérios mencionados está exibida no **Tabela 3**.

Tabela 3 - Critérios bioquímicos definidos para seleção dos candidatos imunógenos

Encadeamento primário de aminoácidos da protease selecionada	
<p>MSGWARALSLAAVLVVMet ACLVPAATASLHAEETLASQFAEFKQKHGRVYESAEEAFRLSVFRENLFRLHAAANPHATFGVTPFSDLTRFEFRSRYHNGAAHFAAAQERARVPVNVVGGAPAAVDWRARAVTAVKDGQCGSCWAFSAIGNVECWFLAGHPLTNLSEQMLVSDDKTDSGCGGLMNNAFEWIVQENNGAVYTEDSYPPYASGEGISPCTTSGHTVGTATIGHVELPQDEAQAIAWLVANGPVAVAVDASSWMTYTGVMVTSVSEQLDHGVLVGYNDSSAAVPYWIKNSWTAQWGEDGYIRIAKGSNQCLVKEEASSAVVGGPGPTPEPTTTTTTSAPGPSYFVQMSCTDAACIVGCENVLPTGQCLLTTSGVSAIVTGAETLTEEVEFFASTHCSGPSVRSVPLNQCWLLRGSVEFFCGSSSSGR LADVDRQRRYQPYHSRHRRL Stop 3</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Regiões conservadas entre espécies Domínios RGD Repetições consecutivas de resíduos 	<ul style="list-style-type: none"> Cisteínas Glutamina e asparagina Prolina e glicina

Fonte: o autor, 2023. Fonte dos dados: ProtParam, Expasy.



Desse modo, a combinação dos fatores mencionados anteriormente viabilizou a eleição de nove peptídeos candidatos a imunógenos:

Tabela 4 - Peptídeos elegíveis a alvos imunogênicos baseado nos critérios bioquímicos definidos

Sequências Elegíveis	Crítérios Bioquímicos
VDWRAR G AVTAVKD	PI: 8,72 Meia-vida: 100 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,279
TLAS Q FAEFK Q KH	PI: 8,29 Meia-vida: 7,2 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,769
LAS Q FAEFK Q KH	PI: 8,60 Meia-vida: 5,5 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,775
H ATF G VT F FSD	PI: 5,08 Meia-vida: >20 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,075
G VT F FSDLTR	PI: 5,84 Meia-vida: 30 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,140
VDWRAR G AVT	PI: 9,57 Meia-vida: 100 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,250
A G H P L T N L S E Q	PI: 5,24 Meia-vida: 4,4 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,709
G E N V T L P T G Q	PI: 4,00 Meia-vida: 30 horas Estabilidade: estável GRAVY: -0,345
G R L A D V D R Q R	PI: 9,51 Meia-vida: 30 horas Estabilidade: estável GRAVY: -1,460

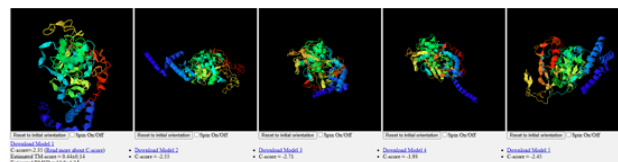
Fonte: o autor, 2024. Fonte dos dados: ProtParam, ExPASy.

A submissão das sequências proteicas aos algoritmos do IEDB sugeriram que o primeiro peptídeo é o que apresenta maior probabilidade de elicitar resposta imune no hospedeiro, além de ter características bioquímicas satisfatórias para figurar como um bom alvo vacinal (pl de 8,72, meia-vida de 100 horas, boa estabilidade e solubilidade adequada em ambiente celular, com GRAVY de -0,279).

Posteriormente, o encadeamento primário dos 467 aminoácidos foi remetido aos algoritmos I-TASSER no intuito de gerar a conformação tridimensional da cruzipaína, conforme a Imagem 3.

Para determinar a estrutura estereoscópica mais adequada para submissão aos inquéritos de docking molecular, foi necessário avaliar o C-score dos modelos finais apresentados pela plataforma. Nesse sentido, a estrutura selecionada foi a de maior pontuação, já que prediz maior qualidade, assertividade e semelhança com sua forma nativa dentre os modelos gerados. Sendo assim, a estrutura escolhida foi a de número 1.

Imagem 2 - Captura de tela dos modelos gerados pelo I-TASSER e seus respectivos C-scores



Com isso, o modelo tridimensional da cruzipaína pôde ser definido da seguinte maneira:

Imagem 3 - Estrutura tridimensional da cruzipaína gerada pelo I-TASSER.

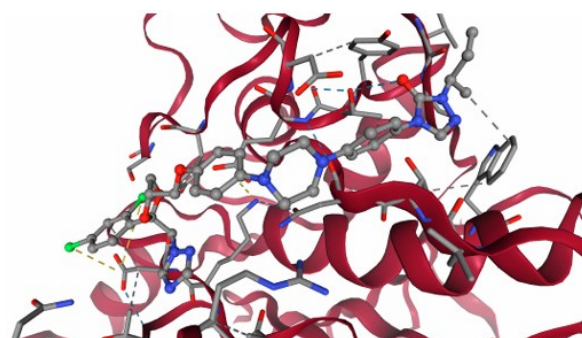




Em seguida, para selecionar um dos fármacos com potencial atividade tripanocida, foi realizada uma revisão das literaturas disponíveis nos bancos de dados do Pubmed e Cochrane Library. Para tanto, a busca utilizou os descritores “Chagas Disease” e “Drug Therapy”, intercalados pelo operador booleano “and”. Foram incluídos na análise apenas artigos dos últimos 10 anos, tanto no idioma inglês, quanto português. Ao final desse processo, foi possível escolher o itraconazol como ligante na etapa de docking. O modelo do itraconazol compatível com os algoritmos do SwissDock foi adquirido nos buscadores nativos do próprio software de ancoragem. Por fim, o alvo e o ligante foram remetidos e preparados para a ancoragem na plataforma do SwissDock. O docking pôde evidenciar a presença de ligações iônicas e pontes de hidrogênio (duas importantes interações de natureza covalente) entre a cisteíno-protease e o itraconazol, sugerindo boa ancoragem entre ambas as moléculas. Também foi possível atestar a existência de interações hidrofóbicas entre o fármaco e a cisteíno-protease, sugerindo a formação de interações farmacocinéticas com estabilidade satisfatória. Por fim, as maiores forças de afinidade estimadas pelo software entre ambas as moléculas foram de -8,251 e -8,113 kcal/mol, evidenciando uma ligação de alta intensidade entre o ligante e o alvo. Dessa maneira, os inquéritos de reposicionamento farmacológico puderam credenciar o itraconazol como um alvo terapêutico promissor no contexto da Doença de Chagas, principalmente em razão de sua maior acessibilidade e menor toxicidade quando comparado ao arsenal terapêutico padrão da patologia em questão.

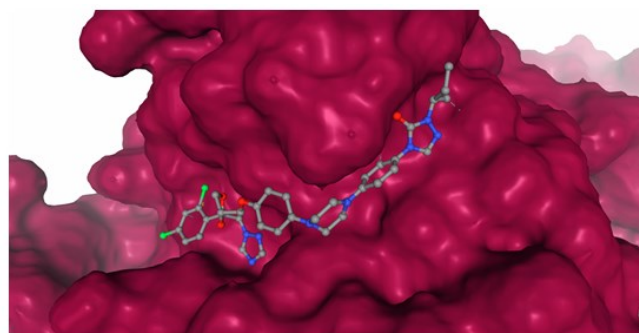
Imagem 4 - Itraconazol estabelecendo interações iônicas (linha tracejada amarela), pontes de hidrogênio (linha tracejada azul) e contatos hidrofóbicos (linha tra-

cejada cinza)



Fonte: o autor, 2024. Fonte dos dados: SwissDock, SwissDrugDesing.

Imagem 5 - Ancoragem do itraconazol na superfície da cruzipaina



Fonte: o autor, 2024. Fonte dos dados: SwissDock, SwissDrugDesing.

Discussão

Diante do cenário de vulnerabilidades socioeconômicas que envolve a Doença de Chagas, vale ressaltar que é fundamental a busca por novos alvos imunogênicos e tratamentos alternativos eficazes, acessíveis e menos tóxicos quando comparados ao benznidazol. Para esse fim, diversos estudos experimentais têm sido realizados no intuito de propor diferentes classes de fármacos que podem ser incluídas ao arsenal terapêutico da tripanossomíase, revelando resultados promissores acerca de suas atividades antiparasitárias.

Dentre tais fármacos, merece destaque o itraconazol, composto pertencente ao grupo



dos imidazóis de nova geração, cuja eficácia no tratamento da Doença de Chagas têm sido atestada principalmente em associação a outras drogas com ação tripanocida semelhante (VILLAR et al., 2014). Tal cenário é possível graças ao mecanismo de inibição de enzimas líticas essenciais à patogenicidade do tripomastigota, sendo capaz não só de reduzir a carga parasitária dos pacientes a longo prazo, como também de atuar sinergicamente com outros medicamentos utilizados no tratamento da doença em questão, como o benznidazol (SÁNCHEZ et al., 1994; CUNHA et al., 2019).

Além disso, o desenvolvimento de novos alvos vacinais figura como um passo importante na prevenção da Doença de Chagas, principalmente em um cenário em que as drogas disponíveis para o tratamento são subótimas. Nesse sentido, pesquisas e investimentos na área podem contribuir para a diminuição da morbimortalidade da tripanossomíase, reduzindo os onerosos gastos do sistema público de saúde no manejo tanto da forma aguda, como também das complicações crônicas da doença (comprometendo principalmente o coração, cólon e esôfago), as quais frequentemente demandam intervenções mais complexas e caras (PINAZO et al., 2024). Portanto, é importante que os alvos proteicos eleitos no presente trabalho sejam considerados em estudos futuros que possam melhor avaliar seu grau de imunogenicidade.

Considerações finais

Por fim, conclui-se que a busca por novos imunógenos e farmacoterapias alternativas para a tripanossomíase é um passo importante para o tratamento adequado da patologia no país. Nesse sentido, é importante que as análises *in silico* propostas no presente trabalho sejam consideradas futuramente, já que

podem fornecer informações valiosas para subsidiar estudos prospectivos capazes de ratificar a viabilidade dessas novas terapias no combate à Doença de Chagas.

Referências

1. ALMAGRO ARMENTEROS J. J. et al. DeepLoc: prediction of protein subcellular localization using deep learning. *Bioinformatics*, v. 33, n. 21, p. 3387-3395, 2017.
2. ALTSCHUL S. F. et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Research*, v. 25, n. 17, p. 3389-4021, 1997.
3. BERMAN H. M. et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, v. 28, n. 1, p. 235-242, 2000.
4. BONALDO M. C. et al. Characterization and expression of proteases during *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis. *Experimental Parasitology*, v. 73, n. 1, p. 44-51, 1991.
5. BUGNON, M. et al. SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>. Acesso em: 31 jul. 2024.
6. CALIS, J. J. A. et al. Properties of MHC class I presented peptides that enhance immunogenicity. *PLoS Computational Biology*, v. 8, n. 1, p. 361, 2013.
7. CUNHA, E. L. A. et al. Benznidazole, itraconazole and their combination in the treatment of acute experimental chagas disease in dogs. *Experimental*



- Parasitology, v. 204, p. 107711, 2019. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.05.005.
8. EBERHARDT, J. et al. AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 61, n. 8, p. 3891-3898, 2021.
 9. FAURE G. et al. iPBAvizu: a PyMOL plugin for an efficient 3D protein structure superposition approach. *Source Code for Biology and Medicine*, v. 14, n. 5, 2019.
 10. FILHO, Geraldo B. Bogliolo - Patologia. 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
 11. GASTEIGER E. et al. ExPASy: The proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis. *Nucleic Acids Research*, v. 31, n. 13, p. 3784-3788, 2003.
 12. GUPTA R. et al. An overview on fermentation, downstream processing and properties of microbial alkaline proteases. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 60, n. 4, p. 381-395, 2002.
 13. JATENE, Ieda B.; FERREIRA, João Fernando M.; DRAGER, Luciano F.; et al. *Tratado de cardiologia SOCESP*. 5ª edição. Barueri: Manole, 2022.
 14. KÄLLBERG M. et al. Template-based protein structure modeling using the RaptorX web server. *Nature Protocols*, v. 7, p. 1511-1522, 2012.
 15. LÓPEZ-OTÍN C.; BOND J. S. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 45, p. 30433-30437, 2008.
 16. PINAZO, M. J. et al. Challenges and advancements in the development of vaccines and therapies against Chagas disease. *The Lancet Microbe*, 100972. Advance online publication, 2024. DOI: 10.1016/j.lanmic.2024.100972.
 17. PORTO, Celmo C.; PORTO, Arnaldo L. *Clínica Médica na Prática Diária*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
 18. QUESADA V. et al. The Degradome database: mammalian proteases and diseases of proteolysis. *Nucleic Acids Research*, v. 37, p. 239-243, 2009.
 19. RAWLINGS N. D.; O'BRIEN E.; BARRETT A. J. MEROPS: the protease database. *Nucleic Acids Research*, v. 30, n. 1, p. 343-346, 2002.
 20. SILVA-LÓPEZ R. E. Proteases de Leishmania: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. *Química Nova*, v. 33, n. 7, p. 1541-1548, 2010.
 21. SIGRIST C. J. et al. PROSITE: a documented database using patterns and profiles as motif descriptors. *Briefings in Bioinformatics*, v. 3, n. 3, p. 265-274, 2002.
 22. SÁNCHEZ, G. et al. Treatment with allopurinol and itraconazole changes lytic activity in patients with chronic, low grade *Trypanosoma cruzi* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, n. 4, p. 438-439, 1995. DOI: 10.1016/0035-9203(95)90046-2.
 23. VILLAR, J. C. et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2014, n. 5, 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD003463.pub2.
 24. ZHANG Y. I-TASSER server for protein 3D structure prediction. *BMC Bioinformatics*, v. 9, n. 40, 2008.



PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CONTEXTO DA IMUNODEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA DEVIDO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: PATOGÊNESE E ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER – REVISÃO INTEGRATIVA

Gabriel Vezzani Lopes¹

Maria Antonia Angelini Martini²

Rafael Bazoni Soares Maia³

Rebecca Lubiani Bolorino⁴

Victória Olenk Parra Silva⁵

Hezio J. Fernandes Junior⁶

Resumo

Introdução: O Papilomavírus Humano (HPV) é um agente viral com alta capacidade de gerar tumores especialmente em indivíduos imunocomprometidos, como os transplantados de órgãos sólidos. Este estudo tem como objetivo geral discutir a atual compreensão da patogênese do HPV e sua relação com o desenvolvimento de câncer em pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos. Justifica-se pela alta frequência de realização de transplantes bem como a prevalência de infecção pelo vírus HPV no Brasil e os impactos da terapia imunossupressora, incluindo suas complicações tardias, como aumento de neoplasias associadas e o impacto na morbimortalidade desses pacientes. **Metodologia:** O estudo foi desenvolvido por revisão integrativa da literatura, abrangendo artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed e BVS entre os anos de 2014 e 2024. Foram selecionados 32 artigos com o recorte temático envolvendo os seguintes descritores: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients. **Resultados e discussão:** O ciclo replicativo do

HPV envolve interação entre vírus e célula através de microabrasões nas células epiteliais e a multiplicação viral que é estritamente dependente do ciclo celular. Para manter a células em ciclo, as oncoproteínas E6 e E7 são expressas contribuindo ativamente para o processo de carcinogênese pois inativam as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. Essa inativação promove a imortalização celular, instabilidade genômica e transformação maligna. Em indivíduos imunocompetentes, esse processo pode ser sanado pelas células do sistema imune. No entanto, em pacientes transplantados ocorre a redução da vigilância imunológica e favorece a persistência da infecção e aumenta o risco de transformação maligna. Os principais cânceres associados ao HPV nesta população incluem câncer de pele não melanoma, anogenital e orofaríngeo. Estudos indicam que a incidência dessas neoplasias é de dois a cinco vezes maior do que na população geral, sendo agravado pela duração da terapia imunossupressora. Diante desse cenário, destaca-se a importância de uma abordagem multidisciplinar, que deve incluir a vacinação profilática antes do trans-

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gvezzanilopes@yahoo.com.br

²Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Mariaantoni martini8@gmail.com

³Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Rafaelmaiaa02@gmail.com

⁴Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Rebeccabolorino16@gmail.com

⁵Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. victoriaolenkparra@gmail.com

⁶Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP – jsenise@prof.unisa.br



plante, bem como a monitorização contínua por meio de protocolos específicos para identificação e tratamento precoce de lesões pré-malignas. **Conclusão:** O conhecimento aprofundado sobre a patogênese do HPV em pacientes transplantados é fundamental para a definição de estratégias eficazes de prevenção e manejo clínico. Este trabalho contribui para compreensão da relação entre imunossupressão e o processo de oncogênese associado ao HPV, ressaltando a importância de protocolos específicos voltados a essa população. Tais medidas têm o potencial de reduzir a morbimortalidade e de favorecer a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Pathogenesis; Cancer; Human Papillomavirus; Transplant recipients.

Introdução

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus não envelopado, com genoma de DNA de fita dupla, pertencente à família Papillomaviridae. A biologia desse vírus tem sido amplamente estudada em virtude de sua capacidade de infectar células epiteliais cutâneas e mucosas, bem como de induzir a formação de tumores de pele não melanoma, anogenitais (cervical, vaginal, vulvar, peniano e anal) e em áreas de cabeça e pescoço ⁽¹⁾.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), quase todas as pessoas sexualmente ativas serão infectadas pelo HPV em algum momento das suas vidas. No entanto, a maioria das infecções são assintomáticas, pois o sistema imunológico geralmente elimina o vírus do organismo. A infecção persistente pelos tipos de HPV de alto risco, como os tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58, entre outros, está amplamente associada ao desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas, as quais podem evoluir para

câncer de colo do útero, o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo ⁽¹⁾ e o terceiro mais frequente no Brasil ⁽²⁾.

Aproximadamente 15 a 20% dos cânceres no mundo estão associados a infecções virais oncogênicas, sendo o HPV responsável por 5% de todos os casos. Estima-se que 11,4% da população mundial esteja infectada pelo vírus, com maiores prevalências na África Subsaariana (24%), Europa Ocidental (21%) e América Latina (16%). O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, acometendo 84% das mulheres sexualmente ativas e afetando 91% dos homens ao longo da vida. Entre 1990 e 2012, países que implementaram programas nacionais de imunização observam uma redução de 0,3% na incidência da infecção. Em contrapartida, em países com menor infraestrutura em saúde, observou-se um aumento nos índices de infecção ⁽³⁾.

Em indivíduos transplantados, o uso crônico de imunossupressores compromete significativamente a vigilância imunológica, criando um ambiente propício para a persistência de infecções oncogênicas como o HPV. Estudos indicam que o transplante de órgãos está associado a um aumento de até 4 vezes no risco de desenvolvimento de câncer em geral, além de um risco 20 vezes maior para câncer de vulva e vagina, 10 vezes maior para câncer anal e de duas a quatro vezes maior para câncer de cabeça e pescoço ⁽⁴⁾. Além do aumento da incidência, nota-se um importante desafio terapêutico nesse grupo, uma vez que o manejo clínico é limitado por uma compreensão ainda insuficiente das variáveis da doença dependentes dos fatores do hospedeiro. As opções terapêuticas disponíveis, cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia,



frequentemente mostram-se ineficazes e estão associadas a baixas taxas de sobrevivência⁽³⁾.

Evidenciando a magnitude do problema, é importante compreender que o Brasil ocupa uma posição de destaque na realização de transplantes, ficando como o terceiro país do mundo em números de transplantes renais em 2022. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2021 foram realizados 4.828 transplantes renais, o que representou aproximadamente 70% de todos os transplantes de órgãos realizados no país. Além disso, cerca de 90% desses procedimentos foram financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)⁽⁵⁾.

Diante deste cenário, é fundamental que os médicos reconheçam a importância do monitoramento rigoroso e do acompanhamento em longo prazo de pacientes imunossuprimidos em decorrência de transplantes de órgãos sólidos, considerando os riscos oncológicos associados. Os cânceres anogenitais, por exemplo, apresentam um período médio de desenvolvimento entre 84 a 112 meses após o transplante. O uso contínuo de agentes imunossupressores, embora essencial para evitar a rejeição do aloenxerto, está diretamente associado ao aumento do risco de malignidades nesse grupo populacional. Em 2023, a taxa de infecção genital pelo HPV no Brasil atingiu 54,4% das mulheres sexualmente ativas e 41,6% dos homens, conforme pesquisa nacional. Esses dados reforçam a importância das políticas públicas de prevenção, como a vacinação contra o HPV. A vacina quadrivalente, que protege contra os tipos 6,11, 16 e 18 do vírus, é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e faz parte do calendário nacional de imunização. Ela está

indicada para meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos, e para homens e mulheres imunossuprimidos de 9 a 45 anos, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos. Além da vacinação outra estratégia preventiva prevista nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero é a realização do exame citopatológico com maior frequência em mulheres imunossuprimidas. Recomenda-se que essas mulheres realizem o exame com intervalos semestrais no primeiro ano após o início da atividade sexual e, caso os resultados venham sem alterações, o acompanhamento deve ser anual⁽⁵⁾.

A presente pesquisa justifica-se pela elevada frequência de transplantes de órgãos e pelas altas taxas de infecção pelo HPV no Brasil, bem como pelo risco aumentado de desenvolvimento de tumores associados a infecções virais em indivíduos submetidos à terapia imunossupressora, o que impacta negativamente a sobrevivência desses pacientes após o transplante.

O objetivo geral do estudo foi discutir a atual compreensão da patogênese do HPV e sua relação com o desenvolvimento de câncer em pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos.

Metodologia

2.1 Desenho do Estudo

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão integrativa da literatura⁽⁶⁾. Esse tipo de revisão tem como principal finalidade responder a questões de pesquisa amplas sobre determinado campo ou fenômeno, permitindo a análise crítica e a síntese do



conhecimento disponível. A execução da revisão integrativa seguiu as seguintes etapas: (1) formulação da pergunta norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de elegibilidade e busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas (4) avaliação dos estudos incluídos; e (5) interpretação/apresentação dos resultados.

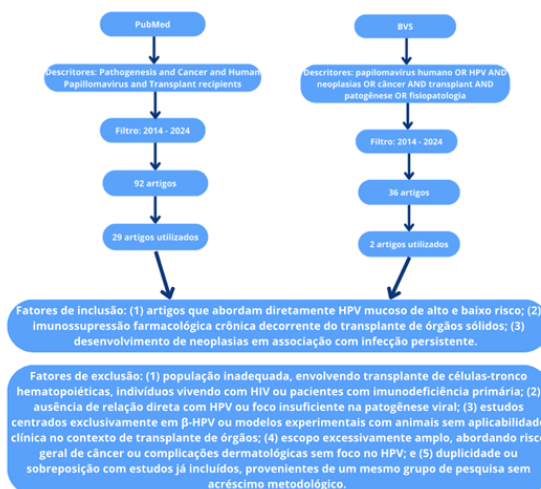
Para a formulação da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PCC, em que P representa a População (pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos); C, o Conceito (infecção pelo HPV); e C, o Contexto (desenvolvimento de câncer). A partir dessa estrutura, definiu-se a seguinte pergunta norteadora para a revisão: Qual é a relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer em pacientes imunossuprimidos pós-transplante de órgãos sólidos?

2.2 Critérios de Seleção

Foram incluídos estudos primários, como artigos completos, em idioma inglês, espanhol ou português, publicados nos últimos 10 anos, abrangendo o período de 2014 a 2024. Na plataforma do PubMed, obteve-se o total de 92 artigos, deste, foram utilizados na nossa pesquisa 29. Já no BVS, com uso dos descritores, adquiriu-se 36 artigos, que foram aplicáveis 2. E ainda 4 artigos não indexados em bases. Entre os artigos disponíveis em ambas as plataformas muitos não foram incluídos por não atingirem os critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão. Os fatores de exclusão foram: (1) população inadequada, envolvendo transplante de células-tronco hematopoiéticas, indivíduos vivendo com HIV ou pacientes com imunodeficiência primária; (2) ausência de relação direta com HPV ou foco insuficiente na patogênese viral; (3) estudos centrados exclusivamente em β -HPV ou modelos experimentais com animais sem aplicabilidade clínica no contexto de transplante de órgãos; (4) escopo excessivamente amplo, abordando risco geral de câncer ou complicações dermatológicas sem foco no HPV; e (5) duplicidade ou sobreposição com estudos já incluídos, provenientes de um mesmo grupo de pesquisa sem acréscimo metodológico.

delos experimentais com animais sem aplicabilidade clínica no contexto de transplante de órgãos; (4) escopo excessivamente amplo, abordando risco geral de câncer ou complicações dermatológicas sem foco no HPV; e (5) duplicidade ou sobreposição com estudos já incluídos, provenientes de um mesmo grupo de pesquisa sem acréscimo metodológico. Logo, optou-se por incluir apenas publicações que abordassem diretamente HPV mucoso de alto risco e baixo risco, a imunossupressão farmacológica crônica decorrente do transplante de órgãos sólidos e associação entre a infecção persistente e o desenvolvimento de neoplasias, garantindo alinhamento metodológico e consistência científica à revisão.

Figura 1 – Fluxograma dos critérios de seleção dos artigos



Para a busca dos materiais, foram consultadas as bases de dados *PubMed* (*National Library of Medicine*) e a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). A escolha dessas bases justificou-se por sua relevância para as áreas da saúde, abrangendo publicações nacionais e internacionais, o que contribui para alcançar os objetivos propostos.

Para a busca na literatura, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Papillomavírus Humanos*, *Patogênese*



se, *Hospedeiro Imunocomprometido, Transplante de Órgãos e Neoplasias*. No vocabulário Medical Subject Headings (MeSH), foram empregados os descritores equivalentes: Human Papillomavirus Infections, Pathogenesis, Immunocompromised Host, Organ Transplantation or transplant recipients e Neoplasms.

A coleta de dados ocorreu com a realização das seguintes etapas: 1) leitura de títulos e resumos, para mapeamento inicial sobre as informações que respondiam o objetivo da pesquisa; 2) leitura do artigo na íntegra; 3) extração de informações.

2.4 Análise dos Dados

Após a seleção e leitura dos documentos na íntegra, estes foram organizados em uma planilha do Excel, com foco na extração de trechos que abordavam as unidades de registro relevantes para responder à pergunta do estudo. Além disso, foram sintetizadas e registradas informações incluindo ano de publicação, título, objetivos e principais resultados.

A partir da estratégia de busca, foram identificados o total 128 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, 96 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando na seleção de 32 artigos para leitura integral e análise detalhada.

Após esse procedimento, as principais informações (número identificador, referência e objetivo dos estudos) foram sistematizadas em um quadro-síntese. Esse material está disponível no Apêndice 1.

Resultados e discussão

A análise dos dados permitiu a construção de dois temas principais. O primeiro, “Patogênese molecular do HPV e a terapia imunossupressora”, foi subdividido nos

seguintes subtemas: organização estrutural e genômica do HPV; ciclo de multiplicação viral e processo de carcinogênese; e papel da terapia imunossupressora na aceleração do câncer relacionado ao HPV. O segundo tema abordado foi “Risco de câncer relacionado ao HPV em indivíduos transplantados”, que destaca o impacto da imunossupressão decorrente do transplante de órgãos sólidos na incidência aumentada de neoplasias associadas ao HPV, especialmente aquelas consideradas mais frequentes nessa população. A seguir, cada um desses temas será explorado de forma detalhada.

3.1 Patogênese molecular do hpv e a terapia imunossupressora

3.1.1 Organização estrutural e genômica

Os papilomavírus são pequenos, medindo entre 52 e 55 nm. Seu genoma é composto por DNA dupla-hélice, que codifica as proteínas virais organizadas em uma região de único filamento de DNA em fase de leitura aberta (ORF). Essa região tem a função de codificar diferentes proteínas que variam em sua função biológica, que podem ser classificadas em proteínas precoces ou E (Early) e proteínas tardias ou L (Late), conforme descrito no Quadro 1 ⁽⁷⁾.

Quadro 1 – Propriedades biológicas das proteínas dos HPV de baixo e de alto risco. São Paulo, SP, Brasil, 2025.

Proteína	HPV de baixo risco	HPV de alto risco
E1	Ativação da replicação do DNA viral	
E2	Localização nuclear: ativação da replicação do DNA viral em sinergia com E1. Repressão da transcrição de E6 e de E7.	Localização citoplasmática: indução de apoptose, de instabilidades genômicas.
E4	Maturação de vírions	
E5		Estimulação da proliferação celular: reciclagem dos receptores pelo EGF e pelo PDGF. Inibição da expressão da membrana do MHC de classe I.
E6	Ligação de p53: repressão de sua atividade transcricional.	
E7		Proteína oncogênica, favorece a degradação da proteína de suscetibilidade ao retinoblastoma p105Rb.
L1	Proteína maior de capsídeo. Autojunção, se produzida <i>in vitro</i> .	
L2	Proteína menor de capsídeo.	

Resumindo, as sete proteínas precoces (E) tem como principais funções, a regulação



da expressão gênica viral e a transformação celular. Já as duas proteínas tardias (L) são responsáveis pela formação do capsídeo viral. Todas estas proteínas participam, em diferentes graus, do processo de malignização celular induzido pelo HPV, sendo as proteínas E6 e E7 particularmente importantes na transformação maligna das células. Além das regiões codificadoras, existe a região não codificante chamada de LCR (Long Control Region), o que atua na replicação do DNA viral e na transcrição dos genes virais ⁽⁸⁾.

3.1.2 Ciclo de multiplicação viral e carcinogênese

Após a infecção, a interação entre o HPV e a célula hospedeira ocorre por meio de receptores específicos para os diferentes tipos de HPV. Sabe-se que o HPV têm predileção por epitélio escamoso em diferenciação. Após sua ligação aos receptores, o vírus é internalizado por endocitose, transportado ao núcleo por meio da rede protéica do citoesqueleto e sofre o desnudamento pouco antes de penetrar no núcleo celular ⁽⁹⁾.

A multiplicação viral ocorre inicialmente de forma limitada e controlada pelas proteínas E1 e E2, originando de 50 a 100 cópias de DNA viral por célula. Essa fase é denominada de estabelecimento do vírus, caracterizando-se como uma fase não produtiva, pois não há formação de vírions. Esse processo ocorre durante a fase S do ciclo celular ⁽⁹⁾.

O genoma viral é replicado no núcleo das células epiteliais em forma epissomal. Ao passo que as células epiteliais vão se diferenciando, ocorre a produção das proteínas tardias do HPV. As proteínas L1 e L2 formam o capsídeo viral e novos vírions infectantes são produzidos e liberados por meio do processo de descamação das células epiteliais. Isso torna a mucosa infectante,

contribuindo para a disseminação e o risco de infecção por HPV ⁽¹⁰⁾.

A Figura 1 ilustra o processo de transformação celular mediado por vírus oncogênicos. Já a Figura 2 descreve os principais mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese induzida pelos tipos de HPV de alto risco.

Figura 2 – Transformação celular por vírus oncogênicos: A infecção viral pode levar à integração do DNA viral na célula, resultando em infecção crônica. Isso pode causar instabilidade genômica e perda de genes supressores tumorais, favorecendo a progressão de célula normal a câncer. Em alguns casos, a célula afetada sofre apoptose por toxicidade viral.

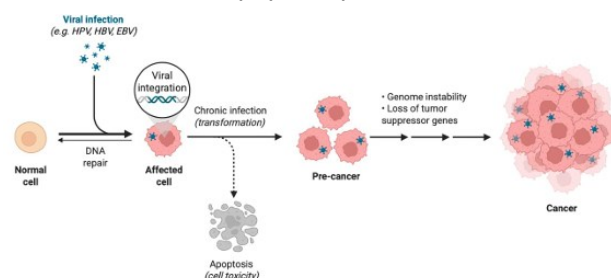
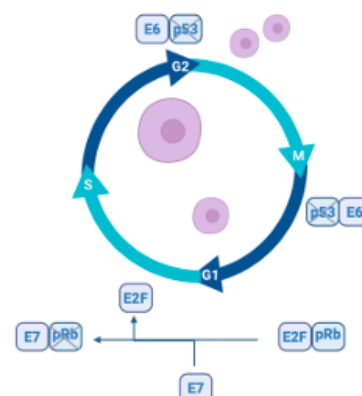


Figura 3 – Mecanismos moleculares da carcinogênese induzida pelos HPV de alto risco: A proteína viral E7 inativa a pRb, liberando o fator de transcrição E2F, que estimula a progressão celular para a fase S do ciclo celular. Simultaneamente, a proteína E6 promove a degradação da p53, inibindo a parada do ciclo ou a indução de apoptose frente a danos no DNA. A ação combinada de E6 e E7 compromete os mecanismos de controle celular, facilitando a instabilidade genômica e o acúmulo de mutações que levam ao câncer.





O vírus HPV integra-se ao DNA no núcleo da célula hospedeira e desregula a expressão das oncoproteínas E6 e E7. A proteína E6 promove a degradação da p53, resultando na perda da sua atividade. Para que isso ocorra, forma-se um complexo entre p53, E6 e E6AP, que leva à degradação da p53. Em condições fisiológicas, a p53 atua interrompendo o ciclo celular na fase G1 e induz a apoptose, permitindo a reparação do DNA da célula hospedeira ⁽⁷⁾.

Adicionalmente, a proteína E7 se liga ao inibidor de quinases dependentes de ciclina, o que leva à perda do controle do ciclo celular. A infecção pelo HPV induz a produção de genes virais nas células basais, favorecendo a replicação viral. Para o início desse processo, são necessárias as proteínas precoces E1 e E2. A proteína E2, além de participar da replicação, atua como repressor transcricional da expressão das oncoproteínas E6 e E7. A integração do vírus ao genoma humano ocorre por meio de um processo de rotação em círculo (rolling-circle), que constitui seu principal modo de replicação ⁽⁷⁾.

E6 expressa tanto pelos HPVs de alto quanto de baixo risco, é responsável por interromper a atividade transcricional da p53, a qual, em células normais, atua como reguladora negativa do crescimento celular, limitando a capacidade da célula de cessar o ciclo celular em G1 ou em G2 ou M (11). Além disso, a proteína E6 desempenha importante função na degradação da p53, favorecendo a sua degradação pela associação da E6AP ou realizando o sequestro da p53 no citoplasma sem que haja a sua degradação, mas interrompendo sua função no ciclo celular. Por fim, a ativação de E6, leva à transcrição do gene hTERT, que codifica um gene que limita a catalização dos telômeros. Essa ativação favorece a atividade mitótica contínua das

células anormais, prolongando seu tempo de vida ⁽¹¹⁾.

Desta forma, as proteínas E6 e E7 são consideradas as responsáveis pelo processo de malignização celular relacionada ao HPV, uma vez que promovem a imortalização e a transformação das células infectadas em células malignas. Ambas passam a ser expressas de forma contínua e concomitante quando ocorre interação com o genoma do HPV com o da célula hospedeira (processo exclusivo aos HPVs de alto risco), levando a supressão anormal de E2 que configura a fase terminal do ciclo deste vírus ⁽¹¹⁾.

Outra proteína que vem sendo estudada no contexto da carcinogênese e que, devido a isso, tem se destacado como um potencial alvo terapêutico, é a Galectina. A família das galectinas é formada por um grupo de aminoácidos e pelo menos um domínio de reconhecimento de carboidratos conservados que, em condições fisiológicas, desempenham várias funções biológicas importantes na manutenção da homeostase, apoptose e angiogênese. No entanto, há evidências consistentes que associam a disfunção das galectinas à progressão tumoral por meio de mecanismos como a redução da vigilância imunológica, o estímulo à angiogênese, a migração e adesão de células tumorais e diminuição a resposta à quimioterapia (4). No caso de câncer induzido por HPV, mais especificamente o carcinoma espinocelular orofaríngeo, a Galectina-3 (Gal-3) mostrou-se mais expressa nos cânceres HPV de alto risco positivo do que nos casos HPV-negativos. A presença dessa galectina demonstrou estar associada a redução da progressão do ciclo celular, a inibição da apoptose de células anômalas, além de contribuir para a angiogênese e crescimento tumoral de diversos cânceres, incluindo o



cabeça e pescoço. No microambiente tumoral, foi demonstrado que o Gal-3 favorece a tolerância imunológica mediada por macrófagos M2, induz a apoptose de linfócitos e diminui a ação antitumoral das células natural killer. E por fim, possui uma ação particular no contexto de HPV positivo de reprimir a expansão das células T, incluindo T CD8 no carcinoma de cabeça e pescoço. Atualmente, considerando seu papel central na patogênese tumoral, inibidores de Gal-3 vêm sendo estudados como potenciais agentes terapêuticos para diversos tipos de câncer e outras doenças ⁽¹²⁾.

3.1.3 Papel da terapia imunossupressora na aceleração do câncer relacionado ao HPV

Em pacientes imunocompetentes, a maioria das infecções é controlada pelo clearance viral. A infecção por HPV, no geral, fica localizada nas superfícies das mucosas e da pele, raramente cursando com viremia, distanciando do sistema linfático e vascular, onde as respostas imunes adaptativas são iniciadas ⁽¹⁰⁾.

No entanto, indivíduos imunocompetentes, contam com uma resposta imunológica eficaz a qual limita o processo infeccioso e as posteriores recidivas pelos mesmos genótipos virais. Cerca de 80-90% das infecções por HPV são transitórias e desaparecem de forma espontânea em 24 meses nesta população ⁽⁴⁾.

Por outro lado, em pacientes transplantados de órgãos sólidos, a terapia imunossupressora deve ser mantida de forma vitalícia, a fim de atingir um estado em que a ação das células T citotóxicas são bloqueadas, de forma a evitar a rejeição do órgão transplantado. No entanto, essa diminuição da imunovigilância ⁽⁴⁾ resulta em

inúmeros efeitos adversos, como o aumento da suscetibilidade a infecções, entre elas, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ⁽¹³⁾, e na incapacidade do hospedeiro de realizar o clearance viral, levando a infecção persistente, que resulta em maior probabilidade câncer induzido pelo vírus ⁽¹⁰⁾.

As células T desempenham importante função na prevenção de infecções crônicas. Na infecção inicial, células TCD8 têm como alvo as proteínas virais E6 e E7 e em infecções subsequentes, a memória imunológica das células T específicas para os antígenos precoces, a fim de eliminar as células infectadas por vírus com o objetivo de prevenir o estabelecimento da doença. Tal condição foi comprovada ao observar que a ausência de célula TCD8 específica para os oncogenes do HPV foram associados à neoplasia intraepitelial de alto grau ⁽³⁾.

Em indivíduos transplantados, em um cenário de imunossupressão, que favorece a diminuição da vigilância imunológica, contribuindo para as células infectadas pelos vírus consigam evitar as células do sistema imunológico e se proliferarem ao invés de serem destruídas. Ademais, sabe-se que o nível de imunossupressão e conseqüentemente os efeitos adversos, variam de acordo com o órgão, nível de compatibilidade do HLA entre doador e receptor, regime medicamentoso, que quando somados aos fatores de risco, potencializa as chances do desenvolvimento de câncer relacionado ao HPV ⁽¹³⁾, esta diferença será discutida no tópico a seguir.

3.2 Desenvolvimento de lesões relacionadas ao hpv em transplantados

Mais de 200 tipos de HPV foram identificados e classificados, de acordo com a sua capacidade oncogênica, em baixo e alto



risco ⁽¹⁴⁾. Ambos os tipos são capazes de produzir lesões que culminam em grande comprometimento na qualidade de vida dos indivíduos transplantados, os quais serão melhor detalhados a seguir:

Lesões associadas ao HPV de baixo risco

1. Condiloma acuminado ou verruga genital: É uma doença sexualmente transmissível comum associada ao HPV, principalmente os tipos 6 e 11 ⁽¹⁵⁾. São lesões benignas e proliferativas que aparecem clinicamente como pápulas ou placas macias em região genital externa, podendo aparecer também em canal anal, colo do útero, vulva e uretra.

Associa-se pacientes imunossuprimidos em uso de imunossupressores com condilomas maiores, que frequentemente são resistentes ao tratamento e com taxas de recorrência elevadas ⁽¹⁴⁾. Ambos os artigos revisados reforçam a importância da testagem para HPV em receptores de transplante do sexo masculino – prática que tem sido incomum – visto que a busca pela cura destas lesões pode representar um processo frustrante tanto para o médico quanto para o paciente.

2. Verruga plantar grave: Existe ainda um caso descrito na literatura de verrugas plantares causadas pelo HPV de baixo risco que surgiram após sete anos de transplante cardíaco, causando dor, inchaço e grande comprometimento na qualidade de vida da paciente. Esta paciente obteve melhora do quadro por meio de procedimento agressivo para redução do volume da lesão associado ao cidofovir, passando a suportar o próprio peso sem dificuldade e com melhora do estado clínico e funcional ⁽¹⁶⁾.

Lesões associadas ao HPV de alto risco

Estudo evidencia que pacientes submetidos a transplante de órgãos apresentaram maior morbidade por câncer relacionado ao HPV de alto risco nos primeiros cinco anos após a identificação de uma infecção sintomática por HPV. No mesmo período, nenhum caso de câncer foi identificado entre os pacientes sem histórico de transplante, sendo que aproximadamente um terço dos novos cânceres nesse grupo foi observado após nove anos de acompanhamento ⁽¹⁷⁾.

Os cânceres mais incidentes em pacientes transplantados, são:

1. Câncer de pele não melanoma: Trata-se do tipo de câncer mais frequente tanto em indivíduos imunocompetentes quanto em imunossuprimidos ⁽¹⁸⁾. Nos primeiros, o tipo mais comum é o carcinoma basocelular, que ocorre de três a seis vezes mais do que o carcinoma espinocelular (CEC). No entanto, entre pacientes transplantados, essa relação se inverte: o CEC ocorre de 50 a 100 vezes mais que o basocelular ⁽⁸⁾. O principal fator de risco para o desenvolvimento desses cânceres continua sendo a exposição aos raios ultravioleta (UV) ⁽²⁰⁾. O desenvolvimento desta malignidade ocorre em até 15 anos após o enxerto, fator variável em relação a intensidade e duração da terapia imunossupressora ⁽¹⁹⁾.

O aumento da incidência do CEC em pacientes imunossuprimidos está relacionado, principalmente, à infecção pelo papilomavírus humano tipo beta (HPV beta), que estão amplamente presentes na pele de indivíduos imunocompetentes, porém induzem verrugas com mais frequência em imunossuprimidos ⁽²⁰⁾ cuja prevalência destas lesões pode ser mais de 100 vezes maior. Estudos apontam que as



oncoproteínas E6 e E7, codificadas por esse subtipo viral, desempenham um papel central na indução do processo oncológico⁽²¹⁾. Porém tal conceito não está muito bem estabelecido, pois o DNA viral não obrigatoriamente se faz presente em todas as células cancerígenas e também pode ser encontrado na microbiota da pele da população geral⁽¹⁹⁾.

Essas oncoproteínas atuam inibindo a função da p53, proteína responsável por regular o ciclo celular e promover a apoptose em caso de danos ao DNA. A inativação da p53 favorece a replicação descontrolada do DNA viral e impede os mecanismos de defesa celular contra alterações tumorais. Especificamente, a proteína E6 suprime os sinais de alerta da presença de um tumor, permitindo que as células infectadas continuem acumulando mutações genéticas, o que contribui para o início e a progressão da carcinogênese cutânea associada ao HPV beta⁽²¹⁾.

Um estudo experimental realizado com camundongos teve como objetivo comparar as taxas de incidência de câncer entre indivíduos transplantados e as taxas padronizadas na população geral. Os resultados indicaram que a imunidade mediada por células T contra papilomavírus comensais exerce um papel protetor contra o desenvolvimento de câncer de pele em indivíduos imunocompetentes. Esses achados sugerem que a perda dessa resposta imune específica em pacientes imunossuprimidos pode ser um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da oncogenicidade do HPV, especialmente em neoplasias cutâneas associadas à imunossupressão⁽²²⁾.

O uso de inibidores de calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus), medicamentos amplamente utilizados como imunossupressor

em transplantados de órgãos sólidos, atua inibindo a produção de citocinas envolvidas na resposta de células T, ativação da apoptose induzida por UV-B e reparo de DNA em queratinócitos. Portanto a ciclosporina A pode contribuir para formação do câncer não apenas suprimindo a imunidade antiviral ou antitumoral mas também prejudicando o reparo do DNA mutado⁽¹⁰⁾.

Portanto, o estudo de Dorfer et al.⁽¹⁹⁾ sugere estimular investigações sobre diferentes opções para prevenir o desenvolvimento ou restringir a invasão metastática de carcinomas espinocelulares cutâneos em receptores de transplante de órgãos, como estratégias antivirais (por exemplo, vacinação antes do transplante de órgãos, tratamento antiviral oportuno), substituição de do imunossupressor, evitando o uso de ciclosporina A⁽¹⁹⁾.

2. Câncer anogenital: A infecção anal pelo papilomavírus humano principalmente o HPV 16 é um importante fator etiológico para lesões pré-cancerosas anais e carcinoma de células escamosas⁽²³⁾. Algumas populações, são acometidas com mais frequência, quando infectadas por HPV, são elas: pacientes vivendo com HIV, homens que fazem sexo com homens, mulheres com histórico prévio de neoplasia genital, receptores de órgãos sólido⁽²⁴⁾. E outros com maior variação na literatura que abrangem: duração da terapia imunossupressora, pacientes jovens e nulíparas⁽²⁵⁾.

Nos últimos anos houve um aumento substancial de carcinoma espinocelular anal com projeção de aumento nas próximas décadas incluindo os receptores de órgãos sólidos⁽²³⁾. De acordo com o National Health Service Organ Donation e o Transplantation Activity Report de 2017/18, teve um aumento



de 7% de transplantes de rins, 8% de transplantes de fígado e 20% de transplantes de pulmão ou coração pulmão em comparação com o ano anterior. Devido o aumento da expectativa de vida dos transplantados, e com isso, aumento do risco e concomitantemente do tempo de infecção pelo HPV e o desenvolvimento das neoplasias. Um período de mais de 5 anos do enxerto, implica em maior incidência de cânceres anais in situ e invasivos ⁽²³⁾.

Estudos epidemiológicos evidenciam que 20-50% dos receptores de transplantes de órgãos sólidos apresentam HPV anal detectável e aumento de 10 vezes no risco relativo de desenvolver carcinoma de células escamosas anais ⁽⁹⁾.

Um estudo chinês evidenciou que pacientes que realizaram transplante renal tiveram uma menor taxa de regressão espontânea da citologia cervical anormal em comparação com imunocompetentes. A infecção assim como o desenvolvimento das neoplasias intracelulares aumentou com o tempo de uso da terapia imunossupressora, que comprova que o desenvolvimento do câncer associado ao HPV são evitáveis com o rastreamento através do Papanicolau de forma rotineira e cuidadosa ⁽²⁵⁾.

Um estudo de 1.023 mulheres após transplante renal na Holanda, houve um risco cinco vezes maior de câncer cervical, seguido por um risco 41 vezes maior na vulva e um risco 122 vezes maior de câncer anal no transplantado em comparação com a população em geral. Em 91,7% das lesões, o HR-HPV foi detectado, com 54,5% sendo atribuídos ao HPV16 ⁽³⁾.

Um estudo de Kruger-Corcorant et al ⁽⁸⁾ que mostra a incidência do aparecimento de lesão verrucosa em um período de 11 anos

após o transplante, obteve que no primeiro ano de transplante, os transplantados renais tiveram uma maior incidência de verrugas associadas ao HPV (incidência de 11,9%) seguido de pulmão, rim-pâncreas, coração e fígado. Depois dos 11 anos de transplantes os receptores de pulmão tiveram maior incidência representando um número acima de 30%, logo após em ordem de frequência apresentaram também os receptores de coração, rim, rim-pâncreas e por fim, fígado ⁽⁸⁾.

Há suspeitas que a alta paridade está relacionada com a fisiopatologia da carcinogênese e esta hipótese está baseada em níveis aumentados de progesterona e estrógeno durante as semanas finais de gravidez pois alteram as junções estreitas entre epitélio escamoso e colunar, aumentando atividade oncogênica do HPV ⁽³⁾.

Considerando a imunossupressão e a alta prevalência de HPV no Brasil, a coleta de citologia oncológica anual é adequada ⁽²⁶⁾. Assim como a vacinação contra HPV nonavalente cobre os principais genótipos de HPV de alto risco responsáveis por 70% dos cânceres cervicais e 90% dos outros cânceres relacionados ao HPV. É imunoprevenível e recomendada antes dos transplantes, embora possa ter eficácia reduzida após ⁽²⁷⁾.

No entanto, receptores jovens que realizaram transplante de pulmão obtiveram respostas da vacina significativamente baixa, sendo um resultado condizente com outros estudos referentes a outras vacinas. Por isso, pode-se pensar que a vacinação pós-transplante pode ser mais benéfica para esses pacientes ⁽²⁸⁾.

3. Câncer de cabeça e pescoço: O carcinoma orofaríngeo é o terceiro câncer mais comum em pacientes receptores de



transplante de órgão sólido. Fica atrás apenas do carcinoma vulvar e anal ⁽⁹⁾.

Acredita-se que o câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV originam-se na base da língua e amígdalas ⁽²⁹⁾ e que o HPV16 salivar tem alta associação com câncer oral, já o HPV18 salivar é encontrado com menos frequência em tumores de orofaringe (1,7%) em comparação com tumores de cavidade oral (2,7%) – isso porque o HPV18 tem tropismo por tecido glandular e adenocarcinomas enquanto a maioria dos câncer de cabeça e pescoço são predominantemente do tipo carcinoma de células escamosas ⁽³⁰⁾.

Nos estudos de González et al., Kreimer et al. e Ndyae et al. também encontraram baixa prevalência de HPV18 em tumores de orofaringe, no entanto, esses estudos relataram uma prevalência maior de HPV18 em câncer oral. Essas diferenças podem ser explicadas pelo efeito de diferentes covariáveis na prevalência do HPV, como localização geográfica, estilos de vida (álcool, tabaco ou atividade sexual) ⁽³⁰⁾.

Atualmente existem controvérsias literárias referente ao uso nocivo do álcool e a associação do mesmo com lesões malignas pelo HPV em transplantados, sendo isto observado na análise dos estudos de González et al., que considera o etilismo um fator de risco para o desenvolvimento do câncer e Joseph E et al que aponta elevado risco para câncer de língua e outros carcinomas de células escamosas em receptores hepáticos cuja indicação para transplante foi a cirrose hepática. Em imunossuprimidos o risco foi modestamente elevado em comparação a população geral dos EUA ⁽³¹⁾, enquanto Sindrewicz et al. alega que o uso da substância não traz riscos adicionais para o desenvolvimento de tais neoplasias.

O tabagismo representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer oral relacionado ao HPV. Mulheres tabagistas são mais propensas ao desenvolvimento de malignidades em relação aos homens, porém estatisticamente o sexo masculino esta relacionado a maior prevalência do uso do tabaco, o que implica em maior acometimento destes, devido a diminuição da resistencia imunológica da membrana mucosa e aumento da suscetibilidade da infecção por HPV ⁽³²⁾.

No estudo de Sindrewicz et al., indivíduos com sexarca abaixo de 16 anos, apresentam risco elevado de infecção pelo papilomavírus em comparação a aqueles sem infecção. Ademais correlaciona maior risco para aqueles indivíduos que apresentam 6 ou mais parceiros sexuais orais ⁽³²⁾.

A vigilância imunológica prejudicada parece permitir múltiplas incidências de gênese de tumor decorrentes do HPV e maior potencial de crescimento, o qual raramente seria visto no estado imunológico normal ⁽³³⁾.

Por fim, vale citar a papilomatose oral causada pelo HPV, condição benigna, que pode se apresentar como lesões exofíticas ou pediculadas dos lábios, língua ou assoalho da boca, pode causar extrusão dolorosa dos dentes e progredir para displasia e malignidade ⁽¹⁰⁾.

Considerações finais

Conclui-se que a carcinogênese induzida por HPV está diretamente relacionada à ação das oncoproteínas virais E6 e E7, que promovem a degradação das proteínas supressoras tumorais p53 e pRb. Esse processo desregula o ciclo celular, favorece a evasão da apoptose e aumenta a instabilidade genômica, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, como



os receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Embora a imunossupressão não seja, por si só, causadora do câncer, ela compromete a resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção pelo HPV, facilitando o desenvolvimento de neoplasias, como câncer de pele não melanoma, anogenitais e orofaríngeos. Além disso, fatores relacionados à doença de base e aos hábitos de vida que antecederam o transplante também contribuem para esse risco.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de vigilância contínua, acompanhamento personalizado e adoção de medidas preventivas por meio de protocolos específicos, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade e promover melhor qualidade de vida a esses pacientes.

Referências

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jun 4].
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2023.
3. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1140650.
4. The Lancet Oncology. More needed to improve early cancer diagnosis. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):1.
5. Ministério da Saúde (BR). Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 Mar 11 [citado 2025 Jun 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/03/brasil-e-o-terceiro-maior-transplantador-de-rim-do-mundo>
6. Toronto CE, Remington R. A step-by-step guide to conducting an integrative review. New York: Springer; 2020.
7. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health.* 2023;16(4):626–31.
8. Stiebing BN, Rosado FG, Vos JA. Human papillomavirus-related malignancies in the setting of posttransplantation immunosuppression. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(6):711–4.
9. Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4):DMIH20001-2015.
10. Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases 2019;33(9):e13590. Community of Practice. *Clin Transplant.*
11. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1217–24.
12. Coppock JD, Mills AM, Stelow EB. Galectin-3 expression in high-risk HPV positive and negative head & neck squamous cell carcinomas and regional lymph node metastases. *Head Neck Pathol.* 2021;15(1):163–8.



13. Wielgos A, Pietrzak B, Suchonska B, Sikora M, Rudnicka L, Wielgos M. A six year gynecological follow-up of immunosuppressed women with a high-risk human papillomavirus infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3152.
14. Florin HJ, Snoeck R, Van Cleynebreugel B, Albersen M. Treatment of intraurethral condylomata acuminata with surgery and cidofovir instillations in two immunocompromised patients and review of the literature. *Antiviral Res*. 2018;158:238–43.
15. Hamano I, Hatakeyama S, Yamamoto H, Fujita T, Murakami R, Shimada M, et al. Condyloma acuminata of the urethra in a male renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc*. 2018;50(8):2553–7.
16. D'Souza GF, Zins JE. Severe plantar warts in an immunocompromised patient. *N Engl J Med*. 2017;377(3):267.
17. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Mus musculus papillomavirus 1 is a key driver of skin cancer development upon immunosuppression. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009443.
18. Skorstengaard M, Bang Christensen S, Krarup Hansen A, Høgdall E, Kjaer SK, Schmiedel S. Carcinogenesis and cancer progression in de novo anal squamous cell carcinoma after organ transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2024;37:12215.
19. Sindrewicz K, Radwan M, Skulimowska J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the head and neck area of patients after kidney transplantation treated with immunosuppressive therapy. *Oral Oncol*. 2020;107:104777.
20. Pierangeli A, Antonelli G, Gentile G. Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):975–83.
21. Chockalingam R, Downing C, Tying SK. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med*. 2015;4(6):1229–39.
22. Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, Li T, Hasegawa T, Ha DT, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature*. 2019;575(7783):519–22.
23. Albuquerque A, Stirrup O, Nathan M, Clifford GM. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2020;20(12):3520–8.
24. Martínez-Madrigal C, Torres-Ramírez A, Ramírez-Del Val A, et al. Anal human papillomavirus infection in kidney transplant recipients compared with immunocompetent controls. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(2):e13497.
25. Ranjan R, Sarkar R, Garg VK, Bansal S. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant patient: a case report. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):41–4.
26. Juliato CRT, Guida JP, Surita F. Mulheres após transplante de órgãos sólidos: um olhar sobre a saúde ginecológica. *Braz J Transplant*. 2023;26(1).
27. Dellino M, Cascardi E, Tomasone V, Loizzi V, Cantatore C, Sorrenti S, et al. Communications is time for care: An Italian monocentric survey on human papillomavirus (HPV) risk information as part



- of cervical cancer screening. *J Pers Med.* 2022;12(9):1387.
28. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine immunogenicity and safety in women using immunosuppressive drugs due to solid organ transplant. *Am J Transplant.* 2021;21(10):3355–64.
29. Chin-Hong PV. Human papillomavirus in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2016;36(5):397–404.
30. Rapado-González Ó, Castelo-López I, Lindemann ML, Arias-Loste MT, Bonilla Gracia E, Sánchez-López AJ, et al. Association of salivary human papillomavirus infection and oral and oropharyngeal cancer: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1305.
31. Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, Clarke CA, Lynch CF, Hernandez BY, et al. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *Cancer.* 2018;124(12):2515–22.
32. Chen M, Cui Q, Chen M, Li Y, He J, Wu W, et al. Risk of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial lesions in Chinese renal transplant recipients. *Front Oncol.* 2022;12:905548.
33. Kwak EJ, Choi YH, Park W, Cho ES. Oral papillomatosis in immunocompromised patients: A case series of kidney transplant recipients and myelodysplastic syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):128–33



U=U NA AMAMENTAÇÃO

Gabriela Kariya Takahashi¹
Jorge Senise²

Resumo

Introdução: Com as recentes mudanças nas diretrizes, que deixaram de proibir a amamentação de mulheres com HIV, foi trazido a dúvida se o conceito U=U se aplica a via de amamentação ou apenas a sexual. Tal conceito permitiria que as mulheres com desejo possam amamentar e que as crianças recebessem todas as vantagens do leite materno. **Metodologia:** Revisão sistemática baseada em buscas em diversas bases científicas, incluindo artigos originais de 2010–2025, com exclusão de estudos com mulheres com carga viral detectável. A seleção ocorreu por triagem de títulos, resumos e leitura completa. **Resultados e discussão:** A transmissão por células T CD4+ com DNA viral no leite materno já foi documentada mesmo com carga viral indetectável. Embora países de alta renda tenham aumentado a amamentação com alta supressão viral e monitoramento rigoroso, há grande variação nos protocolos e falhas relevantes no pós-parto. A adesão reduzida após o parto e o risco de rebote viral mostram que o U=U não se aplica com segurança à amamentação. Apesar da autonomia materna, permanecem riscos de transmissão, resistência medicamentosa e falta de diretrizes uniformes. **Conclusão:** O risco residual de transmissão persiste devido aos reservatórios celulares, à adesão irregular e à monitorização insuficiente. Em ambientes com acesso seguro à fórmula, não se justifica expor o lactente ao risco e à possível criação de resistência viral. Há necessidade de mais estudos, protocolos padronizados e preparo dos profissionais para

orientar adequadamente a tomada de decisão conjunta.

Palavras-chave: Amamentação; HIV; U=U; Transmissão.

Introdução

O Vírus do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é o causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), caracterizada pela perda progressiva da imunidade celular até o sistema imune ser incapaz de lidar com infecções oportunistas ou neoplasias oportunistas, podendo levar à morte do hospedeiro¹. Tal deficiência é causada pela morte dos linfócitos T CD4+, que são responsáveis pela coordenação da resposta imune, por meio de citocinas usadas para chamar as células necessárias, moldando a reação do sistema imune para cada tipo específico de agente etiológico².

Dessa maneira, quando a quantidade de linfócito T CD4+ está abaixo de 200 células/mm³ há um risco aumentado de infecções oportunistas. Além disso, esse valor está diretamente ligado ao grau de replicação viral, que costuma ser elevado em pacientes que ainda desconhecem o diagnóstico ou não iniciaram/aderiram ao tratamento¹.

Adicionalmente, a sua transmissão depende de contato direto com o sangue ou fluidos infectados com porta de entrada, podendo esta ser uma lesão na mucosa (no caso da transmissão sexual) ou pele³. Por causa desta característica, outra forma de

¹ Graduando em Medicina. Universidade Santo Amaro.

² Professor, Orientador. Universidade Santo Amaro.



transmissão muito comum é a de mãe para criança, sendo que, em 2022, dos 1,3 milhões de novos casos, 130 mil foram crianças infectadas no pré-parto, parto ou puerpério ⁴.

Entretanto, as recentes mudanças nas diretrizes e protocolos deixaram de proibir a amamentação de mães infectadas com HIV, apenas contraindicando o ato e permitindo a tomada de decisão conjunta, na qual a equipe de saúde fornece todas as informações e condições necessárias para redução de risco e a mulher realiza a decisão. Essa possibilidade, porém, só se aplica às mulheres em tratamento e com carga viral plasmática (pVL) indetectável ⁵. A situação torna-se diferente quando se considera o grupo de gestantes e lactantes que não aderem ao tratamento, que permanece exposto a um risco maior de transmissão ao bebê. Em 2024, estimou-se que 21.000 gestantes e outras 58.000 mulheres lactantes no mundo não estavam recebendo terapia antirretroviral (ART) ⁶.

Felizmente, por causa de novos medicamentos e o tratamento profilático, é calculado que foram evitadas 1.4 milhões de transmissões verticais em 2010 a 2018 ⁷. No entanto, ainda houve 110.000 novos casos em 2015 sendo que mais da metade ocorreu durante o período de amamentação ⁸.

Por outro lado, sabe-se desde 2016 sobre a ocorrência do U=U (Undetected = Untransmittable), que consta que em casos onde a carga viral é indetectável (< 40 cópias/ml) por mais de 6 meses, o HIV não é transmitido sexualmente. Tal descoberta trouxe a dúvida sobre a possibilidade de uma pessoa indetectável não transmitir o HIV por outras vias, como a amamentação ⁹.

Esta teoria ajudaria imensamente todas as mulheres HIV-positivo que têm o desejo de

amamentar as suas crianças, demonstradas em pesquisa feita em 2021 na Holanda, constando que 71% das mulheres que vivem com HIV tinham o desejo, mas o risco de transmissão e o conselho de profissionais de saúde são fatores que mais influenciam esta decisão ¹⁰.

Além do desejo de amamentação, o leite materno também contém anticorpos que protegem o recém nascido, principalmente em países subdesenvolvidos. Em meta-análise feita em alguns países africanos, a amamentação foi associada a diminuir em até 6 vezes a mortalidade de recém nascidos por infecção nos primeiros dois meses de vida ¹¹.

Desta forma, o objetivo deste artigo será definir os riscos da transmissão de HIV por amamentação com mulheres indetectáveis e estabelecer se o conceito de U=U se aplica nesta situação.

Métodos

2.1 Delineamento do estudo

O trabalho se trata de uma revisão literária do tipo integrativa, com levantamento de trabalhos científicos sobre a transmissão de HIV por meio da amamentação.

2.2 Critérios de seleção

Os artigos utilizados no estudo tiveram a sua busca realizada nas bases de dados científicos: PUBMED (National Library of Medicine dos Estados Unidos); LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) COCHRANE (rede internacional de saúde no Reino Unido e National Council for Voluntary Organization).



Inicialmente foram utilizados os descritores HIV AND breastfeeding AND Undetected OR AIDS AND breastfeeding AND Undetected OR breastfeeding AND HIV AND undetectable, que são mais específicos, no entanto eles resultaram em um número insuficiente de estudo. Desta forma, com o objetivo de ampliar a abrangência de estudos, foi reformulado a estratégia e utilizados os descritores HIV AND breastfeeding.

Os critérios de inclusão utilizados na pesquisa foram: artigos publicados em revistas científicas registradas entre 2010 e 2025, nas línguas inglês e português. Foram incluídos apenas artigos originais de estudos realizados em mulheres com carga indetectável ao amamentar e/ou estudos in vitro.

Além disso, foram excluídos os artigos que discutem sobre a transmissão em animais ou aqueles que não se incluem nos critérios de inclusão. Adicionalmente, estudos realizados com mulheres com carga viral detectável, não diagnosticadas previamente, estudos que abordem apenas transmissão sexual, periparto ou intrauterina serão excluídos do trabalho.

2.3 Procedimento de análise de dados

Foi realizada a análise dos artigos disponíveis nas bases de dados científicos utilizando os descritores. Adicionalmente, por causa do alto número de trabalhos foi realizada uma triagem inicial com base apenas nos títulos e os resumos dos estudos potencialmente importantes foram lidos e selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Por fim, tais artigos foram lidos cuidadosamente e selecionados de acordo com a sua adequação ao tema escolhido. Estes textos selecionados foram apresentados em tabelas que conterão: autor, ano, resultado e conclusão.

Resultados

Tabela 1 – Resumo dos estudos selecionados

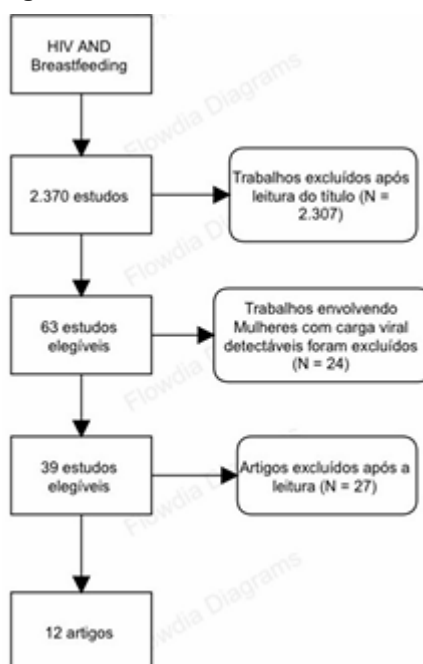
Artigo	Autor	Ano	Resultado	Conclusão
Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings ¹²	Waltt C, Low N, Van de Perre P, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K	2018	Faltam recursos para acompanhar de forma correta mulheres HIV-positivo que amamentam e seus filhos.	Há evidências insuficientes para afirmar que o conceito U=U é aplicável para a amamentação.
Breastfeeding Among People With Human Immunodeficiency Virus in North America: A Multisite Study ¹³	Levison J, McKinney J, Duque A, et al.	2023	Das 72 mulheres que amamentaram, 65 estavam indetectáveis no parto. As crianças foram amamentadas por média de 24 semanas recebendo diferentes profilaxias. Dos 68 lactentes que retornaram para reavaliação (94%), nenhum foi infectado.	Mesmo com risco baixo e benefícios da amamentação, poucas mulheres optam por amamentar. Há ainda inconsistências na profilaxia e nos testes, reforçando a necessidade de mais estudos.
Successful implementation of new Swiss recommendations on breastfeeding of infants born to women living with HIV ¹⁴	Pierre Alex Crisinel, Katharina Kusejko, Christian R Kahler, et al.	2023	25 das 41 mulheres elegíveis optaram por amamentar, 20 participaram do estudo. Não houve transmissão. Todas mantiveram carga viral suprimida durante a amamentação, exceto um caso isolado, cujo bebê também permaneceu HIV negativo.	A política suíça baseada em decisão compartilhada foi efetivamente implementada, resultando em ampla aceitação da amamentação entre as mulheres vivendo com HIV, sem ocorrência de transmissão vertical.
HIV-Positive and Breastfeeding in High-Income Settings: 5-Year Experience From a Perinatal Center in Germany ¹⁵	Fabian Weiss, Ulrich von Both, Anita Rack-Hoch, et al.	2022	De 2016 a 2020, 30 mulheres com carga indetectável amamentaram os seus bebês, destes nenhum foi infectado, apresentando anticorpo anti-HIV ou carga viral negativa após o término da amamentação.	Por mais que não tenha ocorrido nenhuma infecção nas 30 crianças, os dados ainda não são o suficiente para afirmar com segurança a segurança da amamentação com carga indetectada.
Infant feeding: emerging concepts to prevent HIV transmission ¹⁶	Alasdair Bamforda, Caroline Foster and Hermione Lyall	2024	Foi identificado a efetividade do ART nas mães e o PrEP nos lactantes para impedir a transmissão. Adicionalmente, foi comentado novas estratégias de prevenção emergentes, como os antiretrovirais de longa duração.	Para impedir a transmissão de HIV pelo leite materno é importante a adesão materna e neonatal ao tratamento é essencial. Além disso, é necessário que a abordagem seja integrada e adaptada ao contexto da família.
HIV-1 Reservoirs in Breast Milk and Challenges to Elimination of Breast-Feeding Transmission of HIV-1 ¹⁷	Van de Perre P, Rubbo PA, et al.	2012	O leite materno mantém um reservatório celular de HIV mesmo com carga indetectável. Essas células produzem HIV quando ativadas, apesar do tratamento materno. O risco de transmissão pelo leite não é totalmente eliminado.	O tratamento materno não remove o reservatório celular no leite. Mesmo indetectável, ainda existe risco de transmissão. A principal forma de proteção eficaz é a profilaxia do bebê durante toda a amamentação.
From Undetectable Equals Untransmittable (U=U) to Breastfeeding: Is the Jump Short? ¹⁸	Prestileo T, Adriana S, Lorenza DM, Argo A.	2022	13 mulheres indetectáveis no parto amamentaram por uma média de 5,4 meses. Todos os recém nascidos receberam profilaxia e testaram negativo para HIV.	Apesar do número pequeno de participantes, os dados sugerem que o conceito U=U pode se aplicar à amamentação, mas ainda são necessários mais estudos.
Breastfeeding in the United States Among Women With HIV: Con Viewpoint ¹⁹	Sharon Nachman and Grace Aldrovand	2024	Por mais que o ART tenha impacto na redução da transmissão a amamentação continua um desafio importante.	Há uma falta de dados importante para a criação de novas diretrizes eficazes e específicas para estas mães.
Breastfeeding by Women Living With Human Immunodeficiency Virus in a Resource-Rich Setting: A Case Series of Maternal and Infant Management and Outcomes ²⁰	N. Nashid, S. Khan, M. Loutfy, et al.	2018	As mulheres receberam ART eficaz, ficando indetectáveis antes da concepção e parto. Dessa forma, apesar da amamentação exclusiva, nenhum dos bebês foram infectados.	Em um ambiente de alta renda as mulheres podem amamentar desde que mantenham rigorosamente a adesão ao ART.
Women living with HIV in high-income settings and breastfeeding ²¹	E. Moseholm e N. Weis	2019	Embora o ART reduza muito o risco, ele não é zero. Ainda há incertezas, especialmente em países de alta renda, onde algumas mulheres amamentam contra as diretrizes.	A amamentação não é recomendada em países de alta renda porque a fórmula é segura e sem riscos; o tratamento antiretroviral reduz, mas não zera, a transmissão pelo leite materno.
Association of Maternal Viral Load and CD4 Count with Perinatal HIV-1 Transmission Risk during Breastfeeding in the PROMISE Postpartum Component ²²	Flynn PM, Taha TE, Cababasav M	2021	O estudo mostrou que, embora a supressão viral materna reduza significativamente o risco de transmissão na amamentação, o princípio U=U não se aplica de forma absoluta, pois ocorreram dois casos de transmissão mesmo com carga viral materna indetectável no momento do diagnóstico infantil.	A supressão viral materna continua é fundamental para reduzir o risco de transmissão pelo aleitamento, especialmente quando o bebê não recebe profilaxia; já a nevirapina infantil oferece proteção mesmo na presença de carga viral materna detectável.

Fonte: (Elaborada pelo autor 12 – 21)



Foram identificados 2.370 estudos por meio dos descritores utilizados nas bases de dados escolhidas, e destes 63 foram selecionados para a próxima etapa. Destes foram retirados 24 artigos que eram com mulheres com carga viral detectável, e outros 27 que não se encaixam no objetivo da pesquisa. (Fluxograma 1)

Fluxograma 1 – Selecionamento dos artigos



Nos estudos avaliados foi relatado a presença do DNA viral associado à célula T CD4+ capaz de ser transmitido para o lactente na ingestão do leite materno, essas células são capazes de transcrever o DNA do vírus e gerar partículas infecciosas. Adicionalmente, o tratamento antirretroviral apenas é eficaz no vírus em replicamento, não afetando o vírus latente presente na célula¹⁷.

Este mecanismo de transmissão foi identificado em caso canadense, no qual o PCR do leite materno detectou presença do DNA viral associado à célula, apesar de carga viral indetectável^{12, 20, 21}. Além disso, foi identificado que a ativação celular é muito

maior no leite do que no sangue (10 vezes mais), permitindo uma maior eficiência de transcrição (30% no leite e 2% no sangue)¹⁷.

No estudo PROMISE foi documentado 8 transmissões, sendo 2 delas do grupo que recebeu ART materna ocorreu com mulheres com carga viral indetectável antes do diagnóstico infantil, sendo uma delas indetectável desde o pré-parto, com lactente tendo carga viral positiva às 13 semanas de vida e a outra indetectável desde o parto, com a carga viral positiva com 38 semanas de vida. Esses casos representaram 2 transmissões em 1.220 amamentações, correspondendo a uma chance estimada de 0,053 transmissões a cada 100.000 amamentação²².

Apesar disso, os estudos realizados em países onde há uma maior flexibilização nas diretrizes com o estabelecimento do processo de tomada de decisão compartilhada notou um aumento nas taxas de amamentação em ambientes de alta renda. Na Suíça, após mudança de recomendação nacional no fim de 2018, houve uma alta proporção de mulheres que manifestaram desejo de amamentar, entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2021, 25 das 41 mulheres (61%) que deram à luz cumprindo os critérios do cenário ideal geralmente optaram por amamentar¹⁴.

Adicionalmente, o mesmo foi visualizado em outros países, na Alemanha uma coorte de 181 nascidos vivos (2016-2020), 30 crianças (16,6%) foram amamentadas, sendo que destas, 25 mães estavam no cenário ideal e as outras 5 interromperam a amamentação¹⁵. Ademais, em outro estudo realizado nos EUA e Canadá foram relatadas 72 mulheres amamentando entre 2014 e 2022¹³.

Esta decisão foi acompanhada com exigente controle virológico e adesão ao



tratamento. Na coorte americana 90,3% das participantes tinham carga viral indetectável (≤ 40 cópias/mL), na coorte alemã, 91,7% das mulheres mantiveram a carga viral suprimida no parto^{13,14}. Enquanto na coorte suíça 92% (23/25) conseguiram manter sua pVL consistentemente abaixo de 50 cópias/mL durante todo o período de amamentação¹⁵. No pós parto da coorte suíça 92% das mães que amamentaram mantiveram a pVL abaixo de 50 cópias/mL, aquelas que falharam na supressão viral cessaram a amamentação¹⁵. Enquanto isso na coorte alemã, a amamentação foi interrompida em três casos devido à detecção de vírus no período pós-parto¹⁴.

Outro fator observado é a profilaxia infantil e a sua eficácia na qual foi evidenciada na coorte italiana (13 casos), as mulheres que optaram amamentar permaneceram com carga viral indetectável e os recém nascidos receberam, como profilaxia, zidovudina por 4 semanas, não havendo nenhuma transmissão¹⁸.

Entretanto, houve grande variação nos protocolos profiláticos. Na coorte americana, os regimes de profilaxia neonatal (PNP) variaram substancialmente, desde o uso de zidovudina por 4–6 semanas até a adoção de terapia antirretroviral tripla mantida até o desmame. Na Suíça, alinhado às diretrizes nacionais, nenhum neonato amamentado recebeu PNP quando a mãe apresentava carga viral indetectável no parto. Na Alemanha, a profilaxia com zidovudina foi recomendada por 2–8 semanas, embora tenha sido recusada em cinco casos¹³⁻¹⁶.

Além das diferenças na profilaxia, também foram notadas divergências nos protocolos para monitoração, nos EUA, a carga viral materna era recomendada de 1 a 2 vezes por mês durante a amamentação,

enquanto nas diretrizes suíças sugeriam inicialmente monitoramento mensal e, em seguida, a cada 2–3 meses. Isso demonstra uma falta de consenso entre as diretrizes de cada país^{13, 14, 19}.

Por fim, foi notado uma falta de acompanhamento materno no pós parto, evidenciado no estudo americano no qual 58,3% das mulheres não tinham nenhum dado laboratorial após o primeiro ano do pós parto e 50% não tinha nenhuma visita médica documentada nos primeiros 12 meses¹³.

Discussão

Embora as coortes de países de alta renda tenham mostrado zero transmissão por amamentação em lactentes sob ART e monitoramento intensivo, não é possível concluir que o risco de transmissão é zero ao considerar a célula com DNA viral. Estes resultados, portanto, não podem ser tomados como prova que o U=U é aplicável para a amamentação.

Por outro lado, além dos mecanismos biológicos, ainda é preciso considerar a adesão e a redução no cuidado pós-parto onde as falhas operacionais e desafios do mundo real aumentam ainda mais o risco de transmissão. Evidência disso está em um estudo realizado em ambiente de baixa e alta renda, na qual a adesão do tratamento foi de 75,7% na gravidez para 53% no pós-parto, tendo as principais justificativas da queda de adesão a falta de tempo, por causa do recém nascido, e a depressão pós parto²⁴.

Tal falha na adesão é uma das principais causas para o surgimento do rebote viral, sendo mais comum nos primeiros 3 meses do pós-parto, coincidindo com a época de maior demanda do recém-nascido e a motivação



para a contínua prevenção da transmissão diminui em mulheres que não amamentam. O aparecimento do rebote viral indica uma falha na supressão viral, indicado pelo retorno de vírus detectável no plasma, sendo documentada em 10,7% das mulheres em coorte no Reino Unido ²⁴.

Além disso, também é necessário considerar a necessidade de monitorização materna constante, uma tarefa que consome muito tempo e dinheiro sendo muitas vezes ignorada. Este padrão foi observado na coorte norte americana, na qual 50% das participantes não receberam nenhuma visita documentada do seu médico primário em 12 meses de pós parto, adicionalmente 58,3% não tinham exames laboratoriais maternos indispensáveis, como a carga viral ¹³. Tais fatores dificultam ainda mais a tentativa de redução de risco para uma transmissão que já teve a sua possibilidade confirmada pelo estudo PROMISE.

Apesar de tudo, é fundamental reconhecer as implicações éticas e sociais e o motivo da mudança das diretrizes, que surgiu com o objetivo de respeitar a autonomia da mulher e seu direito realizar uma escolha informada. Adicionalmente, foi encontrado que a principal motivação não é a necessidade econômica, mas sim o desejo do vínculo criado com a amamentação, os benefícios de saúde e a pressão social/cultural ^{14, 26}.

Desta forma, ao adicionar o baixo risco de transmissão com os fatores sociais é possível entender a mudança das diretrizes para escolha compartilhada, principalmente ao considerar a possibilidade de amamentação intermitente contra o conselho médico (29% de 93), ação que aumenta o risco de transmissão ^{27, 28}.

Entretanto, apesar disso, não é possível ignorar o risco apresentado de transmissão e de tratamento vitalício que o recém nascido receberá caso ela ocorra. Sobretudo ao se considerar que, diferentemente do contexto africano, grande parte das regiões do Brasil não enfrenta a obrigatoriedade de escolher entre o HIV e o risco de morte do recém-nascido por ingestão de água contaminada, uma vez que 85,9% dos domicílios brasileiros possuíam acesso à água potável em 2023 ²⁹.

Adicionalmente, ainda há um risco farmacológico, pois o ART é passado aos bebês pela amamentação, porém de forma variável. Isso levanta a preocupação do desenvolvimento de resistência ao tratamento em casos onde a infecção ocorrer, já que em alguns dos ART (tenofovir e dolutegravir) não conseguem atingir o lactente de forma eficaz, sendo realizado uma monoterapia involuntária e favorecendo a criação de resistência ³⁰.

Além disso, a alta variabilidade na escolha de PNP, que limitou a capacidade de avaliação da sua efetividade na redução de risco, e na frequência de monitoramento para o rebote viral entre os países evidencia uma falta de pesquisa e a necessidade da criação de recomendações claras sobre a amamentação.

Considerações finais

Os dados demonstram que, embora o risco de transmissão durante a amamentação sob carga viral indetectável seja extremamente baixo, ele persiste devido ao reservatório celular no leite materno, à redução da adesão no pós-parto e às frequentes falhas de monitorização. Em ambientes de alta renda como o brasileiro, onde há acesso seguro à fórmula e menor risco de desfechos adversos relacionados à falta de água potável, fatores sociais,



culturais ou afetivos não justificam a exposição do recém nascido à um tratamento vitalício e o risco de criação de resistência viral, diferentemente de ambientes de baixa renda onde é a opção com menor risco à vida. Por outro lado, se ocorresse a criação de diretrizes condizentes mundialmente, juntamente com métodos eficientes de monitorização seria possível reconsiderar este posicionamento em direção à decisão conjunta.

Referências

1. Salomão R. Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento. 2a ed. Guanabara Koogan; 2023.
2. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt - Fundamentos de Imunologia. 2018.
3. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoï B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;46(1):5–14.
4. Estatísticas [Internet]. UNAIDS Brasil. Available from: <https://unaids.org.br/estatisticas/>
5. MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS MÓDULO I TRATAMENTO [Internet]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf
6. UNAIDS. 2025 UNAIDS GLOBAL AIDS UPDATE [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 19]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/2025-07/2025-global-aids-update-JC3153_en.pdf
7. UNAIDS. UNAIDS - Data 2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 May 4]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf
8. UNAIDS. On the fast track to an AIDS free generation: the incredible journey of the global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive [Internet]. 2016 [cited 2024 May 4]. Available from: <http://www.aidsdatahub.org/fast-track-aids-%20free-generation-unaids-2016>
9. The Lancet HIV. U=U taking off in 2017. *The Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e475.
10. Bukkems VE, Finkenflügel RNN, Grin-tjes K, Manon Marneef, Martine de Haan, Mielitz I, et al. Exploring the Breastfeeding Desires and Decision-Making of Women Living with HIV in the Netherlands: Implications for Perinatal HIV Management in Developed Countries. *Breastfeeding Medicine*. 2023 Apr 20.
11. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *The Lancet*. 2000 Feb;355(9202):451–5.
12. Waitt C, Low N, Van de Perre P, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *The Lancet HIV*. 2018 Sep;5(9):e531–6.
13. Levison J, McKinney J, Duque A, Hawkins J, Ver E, Dorland J, et al. Breastfeeding Among People With Human Immunodeficiency Virus in North America: A Multisite Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Apr 20;77(10):1416–22.



14. Pierre Alex Crisinel, Kusejko K, Kahlert CR, Wagner N, Leila Sultan Beyer, Martinez B, et al. Successful implementation of new Swiss recommendations on breastfeeding of infants born to women living with HIV. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology/European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2023 Apr 1;283:86–9.
15. Weiss F, Ulrich von Both, Rack-Hoch A, Sollinger F, Eberle J, Sven Mahner, et al. Brief Report: HIV-Positive and Breastfeeding in High-Income Settings: 5-Year Experience From a Perinatal Center in Germany. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2022 Dec 1;91(4):364–7.
16. Bamford A, Foster C, Lyall H. Infant feeding: emerging concepts to prevent HIV transmission. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023 Oct 27;37(1):8–16.
17. Van de Perre P, Rubbo PA., Viljoen J, Nagot N, Tylleskar T, Lepage P, et al. HIV-1 Reservoirs in Breast Milk and Challenges to Elimination of Breast-Feeding Transmission of HIV-1. *Science Translational Medicine*. 2012 Jul 18;4(143):143sr3–3. !!
18. Prestileo T, Adriana S, Lorenza DM, Argo A. From Undetectable Equals Untransmittable (U=U) to Breastfeeding: Is the Jump Short? *Infectious Disease Reports*. 2022 Mar 25;14(2):220–7.
19. Nachman S, Aldrovandi G. Breastfeeding in the United States Among Women With HIV: Con Viewpoint. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Jan 8;
20. Nashid N, Khan S, Loutfy M, MacGillivray J, Yudin MH, Campbell DM, et al. Breastfeeding by women living with human immunodeficiency virus in a resource rich setting: a case series of maternal and infant management and outcomes. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(2):228–31.
21. Moseholm E, Weis N. Women living with HIV in high-income settings and breastfeeding. *Journal of Internal Medicine*. 2019 Nov 6;287(1):19–31.
22. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Butler K, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Association of Maternal Viral Load and CD4 Count With Perinatal HIV-1 Transmission Risk During Breastfeeding in the PROMISE Postpartum Component. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021 Oct 1;88(2):206–13.
23. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries. *AIDS*. 2012 Oct;26(16):2039–52.
24. Huntington S, Thorne C, Newell ML, Anderson J, Taylor GP, Pillay D, et al. The risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2015 Nov [cited 2022 Jun 12];29(17):2269–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631122/>
25. Valea D, Tuailon E, Al Tabaa Y, Rouet F, Rubbo PA, Meda N, et al. CD4+ T cells spontaneously producing human immunodeficiency virus type I in breast milk from women with or without antiretroviral drugs. *Retrovirology*. 2011;8(1):34.
26. Chaparro AI, Dieunane Formul, Vas-



- quez S, Cianelli R, Gonzalez IA, Scott G, et al. Breastfeeding in women with HIV infection: A qualitative study of barriers and facilitators. PLoS ONE. 2024 Jul 26;19(7):e0303788–8. [articles/PMC9704434/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303788)
27. Tuthill EL, Tomori C, Van Natta M, Coleman JS. “In the United States, we say, ‘No breastfeeding,’ but that is no longer realistic”: provider perspectives towards infant feeding among women living with HIV in the United States. *Journal of the International AIDS Society* [Internet]. 2019 Jan 18;22(1):e25224. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338297/>
28. Neveu D, Viljoen J, Bland RM, Nagot N, Danaviah S, Coutsooudis A, et al. Cumulative Exposure to Cell-Free HIV in Breast Milk, Rather Than Feeding Pattern per se, Identifies Postnatally Infected Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Mar 15;52(6):819–25.
29. era. Em 2023, um em cada três domicílios rurais era abastecido por rede geral de água | Agência de Notícias [Internet]. Agência de Notícias - IBGE. 2024. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/42292-em-2023-um-em-cada-tres-domicilios-rurais-era-abastecido-por-rede-geral-de-agua>
30. Aebi-Popp K, Kahlert CR, Pierre Alex Crisinel, Laurent Decosterd, Susana Alves Saldanha, Hoesli I, et al. Transfer of antiretroviral drugs into breastmilk: a prospective study from the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2024 Mar 8];77(12):3436–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>



ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS DA SÍFILIS EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Ana Sophia Diniz Negri¹
Marcelo Andreetta Corral²

Resumo

Introdução: Sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*. É transmitida por via sexual ou vertical durante a gestação ou no parto. É uma doença de notificação compulsória desde julho de 2005, a fim de controlar a transmissão vertical (TV) da bactéria e acompanhar o comportamento da infecção para planejar, avaliar medidas de tratamento, prevenção e controle. Seu tratamento é acessível, efetivo e eficaz, porém ainda exibe altas taxas de incidência. É considerada uma infecção crônica sistêmica que atinge tanto populações com baixo poder aquisitivo quanto residentes de países desenvolvidos, preocupando a saúde pública globalmente. Em gestantes, a sífilis está associada a riscos para a mulher e seu feto, do nascimento prematuro, má formação ao aborto. O objetivo do trabalho é analisar a incidência de sífilis em gestantes a partir de dados notificados. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional longitudinal sobre sífilis no município de São Paulo nos anos 2019-2023, usando as variáveis de raça, escolaridade e idade. Os dados foram retirados da plataforma DataSus, pelo Tabnet e pelo Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS do Estado de São Paulo. **Resultados e discussão:** O estudo analisou dados de sífilis gestacional em São Paulo, destacando que, nos anos de 2019 a 2023, houve uma variação de 45 a 50% de casos entre mulheres pardas, de 33 a 35% em brancas e de 13 a 15% pretas. Mulheres amarelas e indígenas

representaram menos de 1%. Cerca de 60% das notificações envolveram mulheres não brancas. Surpreendentemente, a maioria dos casos ocorreu em mulheres com ensino médio completo (de 31 a 43%), contrariando a expectativa de maior prevalência entre as menos escolarizadas. Esse dado reflete mudanças no perfil socioeconômico das gestantes, indicando falhas na educação sexual e maior exposição a ISTs entre mulheres mais instruídas. Em termos etários, de 74 a 82% dos casos afetaram mulheres de 20 a 39 anos, seguidas por as de 15 a 19 anos (de 15 a 23%). A reinfecção por sífilis destaca a necessidade de envolver os parceiros no tratamento. Além disso, falhas no preenchimento das fichas de notificação limitam a análise. **Conclusão:** A sífilis é multifatorial, exigindo ações educativas e preventivas abrangentes, incluindo a inclusão de parceiros no pré-natal e melhorias na coleta de dados, para conter essa epidemia silenciosa.

Palavras-chave: Sífilis; Gestantes; Fatores socioeconômicos; Epidemiologia.

Introdução

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) milenar causada pela bactéria *Treponema pallidum* e que pode ser transmitida por via sexual (sífilis adquirida) ou vertical (sífilis congênita) durante a gestação ou no parto¹. Manifesta-se em três fases: sífilis primária, secundária e terciária. A vigilância da sífilis em gestantes é essencial

¹⁻²Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, São Paulo/SP, Brasil.



de modo que sua notificação é compulsória desde julho de 2005. A vigilância epidemiológica da mesma tem como objetivo controlar a transmissão vertical (TV) do *Treponema pallidum* e acompanhar o comportamento da infecção nas gestantes e parturientes para planejamento, avaliação de medidas, tratamento, prevenção e controle².

Embora seja uma doença com tratamento acessível, efetivo e eficaz, ainda exibe altas taxas de incidência, o que representa um desafio para a saúde pública. É considerada uma infecção crônica sistêmica que atinge predominantemente populações de regiões com baixo poder aquisitivo, no entanto, também acomete pessoas residentes em países em desenvolvimento e desenvolvidos. Esse fato torna a sífilis uma doença que preocupa a saúde pública globalmente, principalmente por afetar pessoas desde o feto, como na sífilis congênita, até o idoso. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sífilis atinge mais de 12 milhões de pessoas no mundo, e sua eliminação continua sendo um desafio global para os sistemas de saúde³.

Esta IST em gestantes está associada a riscos para a mulher e seu feto ocasionados pela transmissão vertical, como aborto, nascimento prematuro, morte neonatal, baixo peso ao nascer, comprometimento neurológico do neonato, incluindo atrasos cognitivos, perda de visão, distúrbios convulsivos e malformações ósseas. A sífilis congênita (SC) é uma condição evitável por meio do controle de casos de sífilis em mulheres e seus parceiros sexuais durante o planejamento familiar ou pré-natal⁴. Pré-natal é a denominação dos cuidados e orientações desenvolvidas ao longo do período gestacional. O principal objetivo da atenção à

saúde nesse período é acolher a mulher desde o início da gravidez, propiciando bem-estar materno, fetal e o nascimento de uma criança saudável². Este período é fundamental para o rastreamento de diversas doenças, dentre elas a sífilis. Gestantes com sífilis são referenciadas ao pré-natal de alto risco, sendo responsabilidade do médico e da equipe de Estratégia da Saúde da Família (ESF) controlar seu acompanhamento².

Estima-se que por ano existam a nível mundial 12 milhões de casos novos de sífilis em adultos, sendo 90% em países subdesenvolvidos, e sua forma congênita nunca deixou de ser um problema de saúde pública, ocorrendo em 10% a 15% das gestantes. A doença também apresenta alta prevalência e incidência em países desenvolvidos como EUA, Austrália e nações europeias. Dados revelam que a sífilis em recém nascidos ocasiona mais de 500 mil óbitos fetais por ano no mundo, devido à sífilis congênita².

Anualmente são notificados uma estimativa de 930.000 casos de sífilis congênita no mundo, resultando em aproximadamente 350.000 desfechos adversos ao nascimento, a maioria deles, em países de baixa e média renda. Em virtude da alta taxa de morbimortalidade e das repercussões clínicas da sífilis para a mãe e para o feto, a OMS estabeleceu estratégias para assegurar o diagnóstico e o tratamento das gestantes com sífilis, a fim de reduzir as taxas de sífilis congênita para menos de 50 casos por mil nascidos vivos em pelo menos 80% dos países do mundo, até o ano de 20305. Em 2016, a prevalência mundial estimada de sífilis materna foi de 0,69%, 988 mil casos, com uma taxa global de sífilis congênita de 473 por 100.000 nascidos vivos e 661 mil casos totais. No Brasil, em 2019,



ocorreram 61.127 casos de sífilis em gestantes, uma taxa de detecção de 20,8 por 1.000 nascidos vivos, e 24.130 casos de sífilis congênita, uma taxa de incidência de 8,2 por 1.000 nascidos vivos¹.

À respeito das estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde para o aprimoramento da vigilância da sífilis em gestantes, entre 2009 e 2019, a taxa de sífilis congênita no Brasil passou de 2,1 para 9,0 casos por mil nascidos vivos, mas com diferenças regionais. Nas regiões Sul e Sudeste, no ano de 2019, foram registradas taxas de sífilis congênita superiores à média nacional, que foi de 8,2 casos por mil nascidos vivos⁵. Sífilis em gestantes é um assunto delicado de ser abordado, e por conta disto é um tabu. Tudo que é um tabu tende a ser ignorado na sociedade, o que é um grande risco para uma gestante e o feto com sífilis, visto todas as adversidades que a sífilis congênita traz para a criança. Mulheres que já passaram por tratamento de sífilis podem vir a se reinfetar durante a gravidez, que é um período delicado principalmente no período do primeiro trimestre. Além disto há o fator da cicatriz sorológica, onde a mulher foi comprovadamente tratada, mas ainda apresenta reatividade nos testes. A responsabilidade do parceiro também é um fator a ser considerado, visto que muitas gestantes não aderem corretamente ao pré-natal por conta da ausência do parceiro às consultas e a na aderência do mesmo ao tratamento para que se evite a reinfecção da mulher e uma possível sífilis congênita.

Diante disso o objetivo deste estudo foi analisar a incidência de sífilis em gestantes no município de São Paulo entre os anos de 2019 a 2023.

Metodologia

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional epidemiológico baseado na busca de dados em plataformas virtuais.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos dados de incidência da sífilis em gestantes notificados no município de São Paulo nos anos de 2019 a 2023, a partir da utilização do Tabnet DATASUS do município de São Paulo. Os dados referentes a outras infecções e a outros períodos não serão considerados.

2.3 Variáveis estudadas

Foram estudadas as variáveis socioeconômicas idade, escolaridade e raça em relação à frequência de casos de sífilis em gestantes no município de São Paulo durante os anos de 2019 a 2023.

2.4 Método de análise de dados

Os resultados da pesquisa foram avaliados por meio da análise relativa a partir da comparação entre os anos estudados.

Resultados

Em relação à raça das mulheres diagnosticadas e notificadas com sífilis gestacional observou-se que, independentemente do ano de notificação, mesmo considerando o período pandêmico, há uma invariabilidade nos dados relativos, sendo que de 45,37% a 50,12% dos casos ocorreram em mulheres pardas, 33,39% a 35,31% em mulheres brancas e 13,51% a 15,38% em mulheres pretas. Os dados de frequência relativa em mulheres amarelas e indígenas são semelhantes, pois



não atingem 1% dos casos. Observou-se um melhor detalhamento desta informação com a redução dos casos colocados como em branco ao longo dos anos, conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Raça das mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis no Município de São Paulo.

Ano de diagnóstico	Em branco	Branco	Preto	Amarelo	Pardo	Indígena
2019	3,96%	35,31%	14,39%	0,71%	45,37%	0,27%
2020	2,54%	33,80%	13,51%	0,90%	49,12%	0,13%
2021	1,17%	33,88%	15,38%	0,63%	48,83%	0,11%
2022	0,85%	34,28%	14,42%	0,51%	49,83%	0,12%
2023	0,51%	33,39%	15,37%	0,48%	50,12%	0,14%

Fonte: Tabnet, DATASUS, 2024

No que tange à escolaridade das mulheres diagnosticadas e notificadas com sífilis durante o período gestacional, de 31,17 a 43,03% dos casos ocorreram em mulheres com o ensino médio completo, 19,38 a 21,40% em mulheres com ensino médio incompleto, 8,93 a 14,48% em mulheres da 5ª a 8ª série incompleta e de 9,98 a 11,53% em mulheres com o ensino fundamental incompleto e em menos de 0,2% dos casos a mulher era analfabeta. Os dados de frequência relativa em mulheres com 1ª a 4ª série incompleta, 4ª série completa, educação superior incompleta e educação superior completa são semelhantes, pois ficam entre 2 a 3% dos casos em cada categoria. De 6,03 a 13,70% dos casos notificados não houve registro de escolaridade na ficha de notificação. Observou-se um melhor detalhamento desta informação com a redução dos casos colocados como em branco ao longo dos anos, conforme ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Escolaridade das mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis no Município de São Paulo.

Ano de diagnóstico	Em branco	Analfabeto	1ª a 4ª série incompleta do EF	4ª série completa do EF	5ª a 8ª série incompleta do EF	Ensino fundamental completo	Ensino médio incompleto	Ensino médio completo	Educação superior incompleta	Educação superior completa
2019	13,70%	0,13%	2,42%	2,80%	14,48%	11,53%	19,38%	31,17%	2,31%	2,08%
2020	13,51%	0,18%	2,74%	2,74%	13,01%	9,71%	20,32%	32,89%	2,46%	2,44%
2021	7,79%	0,13%	2,47%	2,47%	12,01%	12,40%	20,08%	37,50%	2,85%	2,29%
2022	7,36%	0,17%	1,78%	1,98%	10,02%	9,72%	21,10%	42,42%	2,83%	2,82%
2023	6,03%	0,03%	2,25%	2,28%	8,93%	9,98%	21,40%	43,03%	3,41%	2,66%

EF: ensino fundamental

Fonte: Tabnet, DATASUS, 2024

À respeito da faixa etária das mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis, há uma variabilidade perceptível nos dados. Houve redução significativa entre os casos em mulheres de 15 a 19 anos entre 2019 e 2023, queda de 8,04%. Paralelamente houve um aumento significativo entre os casos em mulheres de 20 a 39 anos, aumento de 7,93% dos casos, entre os anos de 2019 e 2023, conforme ilustrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Faixa etária das mulheres gestantes diagnosticadas com sífilis no Município de São Paulo.

Ano de diagnóstico	10-14	15-19	20-39	40-59
2019	0,57%	23,00%	74,39%	2,04%
2020	0,95%	22,67%	74,25%	2,13%
2021	0,54%	20,50%	77,20%	1,76%
2022	0,64%	17,98%	79,44%	1,94%
2023	0,37%	14,96%	82,32%	2,35%

Fonte: Tabnet, DATASUS, 2024

Discussão

A pesquisa foi realizada devido a um contexto de surto silencioso de sífilis, em que a população não entende ou até mesmo não percebe sobre seus riscos, a importância de se tratar e até mesmo detalhes que colocam todo seu tratamento em risco. Durante o período da pesquisa foi realizado o levantamento de dados pela plataforma TabNet, DATASUS acerca das informações sobre os casos notificados de sífilis em gestantes em todo o município de São Paulo.



No que tange à raça das gestantes diagnosticadas com sífilis, observou-se que quase metade dos casos notificados são de mulheres pardas, sendo seguidas por mulheres brancas e então por pretas. Como a questão racial é subjetiva, visto que cada pessoa declara a própria cor de pele e que a miscigenação no país é muito grande, é preferível analisar os dados considerando gestantes brancas e não brancas (pardas, pretas, amarelas e indígenas). Neste caso, cerca de 60% das notificações são de mulheres não brancas e quase 40% de brancas.

Além disso, é esperado que haja uma relação direta entre a escolaridade da gestante e o número de casos notificados, em que mulheres menos escolarizadas possuíam maiores taxas de infecções de sífilis durante a gestação. Isso devido ao fato da escolaridade ser diretamente proporcional ao nível de vulnerabilidade da mulher, muitas vezes pela dependência que as mesmas possam ter de seus parceiros. Apesar dessa expectativa, os dados mostram resultados diferentes. Segundo o estudo de Correia⁷ até a década passada, mulheres com baixa escolaridade tinham mais casos de sífilis na gestação. Hoje, houve uma mudança significativa neste quadro. Mulheres com o ensino médio completo têm a maior taxa de sífilis durante Em seu estudo, Correia⁷ compara o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) nos períodos analisados, demonstrando uma crescente significativa no IDH juntamente com a escolaridade das mulheres gestantes com sífilis.

A escolaridade deve ser pensada em um contexto mais amplo no âmbito das vulnerabilidades e características socioeconômicas e das coinfeções, com ênfase em casos de sífilis, gonorreia, clamídia e tricomoníase⁷. É fato que mulheres mais instruídas acabam aderindo a métodos contraceptivos diferentes

do preservativo como o anticoncepcional oral ou o DIU, dessa forma se expondo mais à transmissão de infecções sexualmente transmissíveis. Além disso, tudo sinaliza uma falha na educação sexual em escolas, visto que se houvesse a disseminação da informação adequada, o número de casos provavelmente seria diferente⁸. Ademais, há uma taxa considerável de casos em que não houve detalhamento da escolaridade da mulher.

Por fim, à respeito da faixa etária das mulheres grávidas acometidas por sífilis, $\frac{3}{4}$ dos casos notificados foram entre 20 39 anos, o qual inclui grande parte das mulheres em idade fértil. O número de casos em mulheres entre 15-19 anos é o segundo maior, sendo de 14,96 a 23%.

A partir do levantamento de dados, é possível perceber que grávidas declaradamente de cor parda são mais acometidas independentemente do ano. Ademais, à respeito da escolaridade, há mais casos acometidos em gestantes que completaram o ensino médio, indo contra a percepção de que quanto menos instruída a mulher for, maior é o risco de transmissão da doença. Por fim, a faixa etária mais acometida pelas gestantes é de vinte a trinta e nove anos.

Considerações finais

No contexto de uma epidemia silenciosa de sífilis, em que não se fala sobre e a doença se espalha no país, é evidente a necessidade de ações de promoção em saúde desde cedo para a população no geral, com foco em IST. Além disso, o parceiro deve ser inserido no pré-natal da gestante em todos os seus âmbitos, visto que a reinfecção por *Treponema pallidum* ocorre principalmente quando seus parceiros não concluem seu tratamento.



Ademais, percebem-se falhas no preenchimento das fichas de notificação compulsória, onde diversas informações deixam de serem preenchidas. Logo, conclui-se que a sífilis é uma IST multifatorial, que engloba características socioeconômicas extremamente relevantes para seu tratamento adequado.

Referências

1. Torres PMA, Reis ARP, Santos AST, Negrinho NBS, Meneguetti MG, Gir E. Fatores associados ao tratamento inadequado da sífilis na gestação: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(6): e20210965. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0965pt>.
2. Nunes JT, Marinho ACV, Davim RMB et al. Sífilis na gestação: perspectivas e condutas do enfermeiro. *Rev enferm UFPE online.*, Recife, 11(12):4875-84, dec., 2017. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i12a23573p4875-4884-2017>.
3. Reis ARP, Duarte G, Meneguetti MG, Reis RK, Silva ACR, Gir E. Testes treponêmicos e não treponêmicos reagentes em gestantes e fatores associados. *Rev Esc Enferm USP* - 2022;56:e20220146. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0146pt>.
4. Vicente JB, Sanguino GZ, Riccioppo MRPL, Santos MR, Furtado MCC. Sífilis gestacional e congênita: experiência de mulheres na ótica do Interacionismo Simbólico. *Rev Bras Enferm.* 2023;76(1): e20220210. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0210pt>.
5. Paula MA et al. Diagnóstico e tratamento da sífilis em gestantes nos serviços de Atenção Básica. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27(8):3331-3340, 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.05022022>.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sífilis em gestante - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil [internet]. São Paulo, 2022. [Acesso em 2024 mar 16]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisgestantebr.def>.
7. Correia DM, Júnior JN de O, Soares MF, Machado MF. Análise dos níveis de escolaridade nos casos de sífilis na gestação e sífilis congênita, no Brasil, 2010-2019. *Saúde Redes [internet]*. 29º de dezembro de 2022 [citado 27º de setembro de 2024];8(3):221-38. Disponível em: <http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/3634>.
8. Maschio-Lima, T., Machado, I. L. D. L., Siqueira, J. P. Z., & Almeida, M. T. G. (2020). Perfil epidemiológico de pacientes com sífilis congênita e gestacional em um município do Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 19, 865-872.