

# DOENÇAS INFECCIOSAS 2 E PARASITÁRIAS



**ORGANIZADORES**

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA



# DOENÇAS INFECIOSAS 2 E PARASITÁRIAS



## ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA





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

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



#### LICENÇA CREATIVE COMMONS

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS:

VOLUME 2 de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-infecciosas-e-parasitarias-2/90>

2025 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

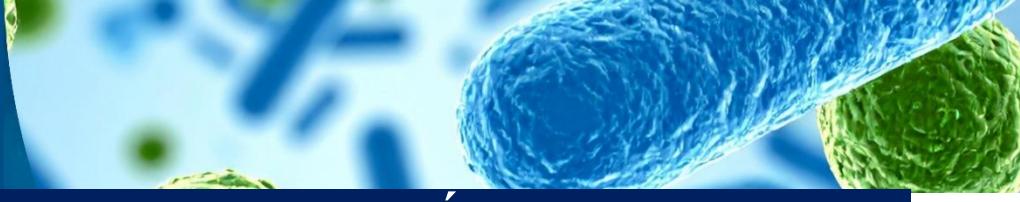
Copyright do texto © 2025 Os autores

Copyright da edição © 2025 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE





# DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: VOLUME 2

## ORGANIZADORES

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

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

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

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

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

**Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

**Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

**Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

**Revisão:**

Os Autores



## **Conselho Editorial**

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	Jean Carlos Leal Carvalho De Melo Filho	Lennara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana britto martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandiusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sannya Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patrício Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		



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

Doenças infecciosas e parasitárias 2 [livro eletrônico] / organização Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2025.  
HTML5

ISBN 978-65-85376-77-8

1. Doenças infecciosas e parasitárias : Medicina  
WC 695 2. Patologia 3. Saúde 4. Tratamento I. Filho, Paulo Sérgio da Paz Silva. II. Mota, Lennara Pereira.

25-324946.0

CDD-616.96

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Doenças infecciosas e parasitárias : Medicina  
616.96

Livia Dias Vaz - Bibliotecária - CRB-8/9638



10.56161/sci.ed.202512233



978-65-85376-77-8



SCISAUDE  
Teresina – PI – Brasil  
[scienceesaude@hotmail.com](mailto:scienceesaude@hotmail.com)  
[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

O e-book “Doenças Infecciosas e Parasitárias: Volume 2” dá continuidade à proposta iniciada no primeiro volume, aprofundando discussões científicas sobre agravos que permanecem como importantes desafios para a saúde pública, especialmente em contextos marcados por desigualdades sociais, ambientais e estruturais.

Esta obra reúne capítulos elaborados por pesquisadores e profissionais da área da saúde, abordando de forma atualizada aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos das principais doenças infecciosas e parasitárias. O volume 2 amplia o escopo temático ao incorporar análises mais específicas, estudos populacionais, revisões integrativas e discussões voltadas à vigilância em saúde, controle de doenças, resistência antimicrobiana e estratégias de prevenção e promoção da saúde.

Destinado a estudantes, docentes, pesquisadores e profissionais da saúde, este e-book busca fortalecer a integração entre conhecimento científico e prática profissional, contribuindo para a formação crítica e para a qualificação das ações em infectologia, parasitologia, saúde coletiva e medicina tropical.

Espera-se que “Doenças Infecciosas e Parasitárias: Volume 2” consolide-se como uma ferramenta de apoio acadêmico e técnico, incentivando a produção científica, o aprimoramento profissional e o desenvolvimento de estratégias eficazes para o enfrentamento das doenças infecciosas e parasitárias no cenário contemporâneo da saúde pública.

**Boa Leitura!!!**

<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>10</b>
<b>EDUCAÇÃO EM SAÚDE COMO AÇÃO ESTRATÉGICA NO COMBATE DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS .....</b>	<b>10</b>
10.56161/sci.ed.20251223C1 .....	10
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>19</b>
<b>RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM GRAM-NEGATIVAS: REVISÃO CRÍTICA DE EPIDEMIOLOGIA E NOVAS TERAPIAS .....</b>	<b>19</b>
10.56161/sci.ed.20251223C2 .....	19
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>29</b>
<b>PERSPECTIVAS FUTURAS NA BACTERIOLOGIA MÉDICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE TERAPIAS INOVADORAS.....</b>	<b>29</b>
10.56161/sci.ed.20251223C3 .....	29
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>41</b>
<b>PANORAMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM ENDOCARDITES E OUTRAS INFECÇÕES CARDÍACAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA .....</b>	<b>41</b>
10.56161/sci.ed.20251223C4 .....	41
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>58</b>
<b>EFETIVIDADE DE ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS NA REDUÇÃO DE PARASITOSES INTESTINAIS EM POPULAÇÕES INFANTIS .....</b>	<b>58</b>
10.56161/sci.ed.20251223C5 .....	58
<b>CAPÍTULO 6.....</b>	<b>67</b>
<b>VÍRUS EPSTEIN-BARR COMO ELO ENTRE INFECÇÃO PELO HIV E NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....</b>	<b>67</b>
10.56161/sci.ed.20251223C6 .....	67
<b>CAPÍTULO 7.....</b>	<b>84</b>
<b>NEUROINFECÇÕES EM PACIENTES VULNERÁVEIS: INTERAÇÕES ENTRE IMUNOSSUPRESSÃO, NEUROINFLAMAÇÃO E INFECÇÕES REATIVAS.....</b>	<b>84</b>
10.56161/sci.ed.20251223C7 .....	84
<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>98</b>
<b>IMPACTO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SANEAMENTO BÁSICO NA REDUÇÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS .....</b>	<b>98</b>
10.56161/sci.ed.20251223C8 .....	98





# CAPÍTULO 1

## EDUCAÇÃO EM SAÚDE COMO AÇÃO ESTRATÉGICA NO COMBATE DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

HEALTH EDUCATION AS A STRATEGIC ACTION IN COMBATING ANTIMICROBIAL RESISTANCE

 10.56161/sci.ed.20251223C1

**Rafael Shinji Akiyama Kitamura**

Professor Assistente dos cursos das áreas da Saúde no Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1925-3003>

### RESUMO

O descarte incorreto de antimicrobianos e o uso inadequado desses medicamentos representam um importante problema de saúde pública, contribuindo para o avanço da resistência a antimicrobianos (RAM) e para impactos diretos na Saúde Única. Diante desse cenário, o projeto de extensão “Educação em saúde na abordagem da resistência a antimicrobianos”, desenvolvido com discentes do segundo período de Medicina, teve como objetivo promover ações educativas voltadas a diferentes públicos, estimulando a conscientização crítica e o uso responsável de antimicrobianos. Inicialmente, os estudantes foram capacitados por meio de atividades de revisão de literatura, produção científica e desenvolvimento de materiais educativos. Posteriormente, foram realizadas ações de educação em saúde em diferentes cenários comunitários, incluindo Unidades Básicas de Saúde, grupos de idosos, gestantes, agentes comunitários de saúde e população geral. As intervenções incluíram palestras, rodas de conversa, jogos educativos, como o bingo temático, além da distribuição de folhetos informativos. As atividades permitiram que cada público-alvo refletisse sobre práticas de automedicação, riscos do uso inadequado de antimicrobianos, impacto ambiental do descarte incorreto e importância da adesão à prescrição profissional. Para os idosos, o formato lúdico favoreceu a assimilação de conteúdos; para gestantes e agentes comunitários de saúde, as rodas de conversa ampliaram o diálogo sobre segurança medicamentosa; e para a população geral, as ações em espaço público contribuíram para a disseminação de informações acessíveis e contextualizadas. O projeto demonstrou que estratégias de educação em saúde são ferramentas fundamentais para fortalecer a consciência coletiva acerca da RAM, promover comportamentos preventivos e formar futuros profissionais de saúde mais atentos às demandas da comunidade. Ao integrar ensino, pesquisa e extensão, a iniciativa evidencia impacto positivo tanto dos participantes quanto na formação acadêmica dos discentes, reforçando a relevância da educação em saúde para o enfrentamento da resistência antimicrobiana.

**PALAVRAS-CHAVE:** Promoção de saúde; Uso Racional de Medicamentos; Saúde Única. Medicina Baseada em Evidência.



## ABSTRACT

The incorrect disposal of antimicrobials and the inappropriate use of these medications represent a significant public health issue, contributing to the progression of antimicrobial resistance (AMR) and generating direct impacts on One Health. In this context, the extension project “Health Education in the Approach to Antimicrobial Resistance,” developed with second-semester medical students, aimed to promote educational actions directed at diverse audiences, fostering critical awareness and responsible antimicrobial use. Initially, students received training through literature review activities, scientific writing exercises, and the development of educational materials. Subsequently, health education initiatives were carried out in different community settings, including Primary Health Care Units, groups of older adults, pregnant women, community health workers, and the general population. Interventions included lectures, discussion circles, educational games, such as thematic bingo, and the distribution of informational leaflets. These activities enabled each target group to reflect on self-medication practices, risks associated with inappropriate antimicrobial use, environmental impacts of improper disposal, and the importance of adherence to professional prescription guidelines. For older adults, the playful format facilitated content assimilation; for pregnant women and community health workers, discussion circles expanded dialogue on medication safety; and for the general population, public-engagement activities supported the dissemination of accessible and contextually appropriate information. The project demonstrated that health education strategies are essential tools to strengthen collective awareness of AMR, promote preventive behaviors, and train future healthcare professionals to be more attentive to community needs. By integrating teaching, research, and extension, the initiative highlights its positive impact both on the community participants and on the academic development of the students, reinforcing the central role of health education in addressing antimicrobial resistance.

**KEYWORDS:** Health promotion; Rational Use of Medicines; One Health. Evidence-Based Medicine.

## 1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana a antimicrobianos (RAM) é reconhecida com um dos principais problemas de saúde pública mundial (Bertagnolio et al., 2024; Desai et al., 2025; Singh et al., 2025). A disseminação da RAM é facilitada por ações, como: prescrição incorreta (medicina humana e veterinária), a falta de vigilância e a contaminação das matrizes ambientais (Ehsan, 2025; Nazir et al., 2025; Pitiot et al., 2025). O aporte de antimicrobianos nos ecossistemas gera um desequilíbrio, contribuindo para que o processo de seleção natural aconteça: as bactérias sensíveis podem ser eliminadas/suprimidas, contribuindo para o desenvolvimento e predominância de bactérias resistentes, o que pode ocasionar em riscos para a Saúde Única (ambiental, animal e humana) (Bertagnolio et al., 2024; Desai et al., 2025; Nazir et al., 2025; Singh et al., 2025).

A RAM não se limita apenas à transmissão vertical (hereditária), como também ocorre por aquisição de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons (Ehsan, 2025;

Maranho et al., 2025; Nazir et al., 2025). Nesse cenário, a persistência de resíduos farmacêuticos e genes de resistência a antimicrobianos no ambiente aumenta este cenário de crise para a Saúde Única (Bertagnolio et al., 2024; Maranho et al., 2025). Portanto, faz-se necessário a adoção de estratégias para a mitigação e remediação desses poluentes (Kitamura et al., 2023; Marques et al., 2024), além de conscientizar a população para auxiliar na promoção da proteção da saúde pública (Ehsan, 2025; Farina et al., 2025; Maranho et al., 2025; Orok et al., 2025).

Projetos de educação em saúde desempenham um papel essencial na ampliação e no fortalecimento da saúde coletiva e individual, ao promoverem a disseminação de conhecimento à população em contextos hospitalares e nos mais variados serviços de saúde (Bertagnolio et al., 2024; Farina et al., 2025; Orok et al., 2025; Sanches et al., 2023). Nesse contexto, a educação e a formação médica assumem um papel central na disseminação de conhecimentos e informações de maneira clara, didática e acessível, atendendo às necessidades da população e de diferentes públicos-alvo (Orok et al., 2025; Sanches et al., 2023).

As instituições de ensino podem desempenhar um papel crucial na conscientização sobre os perigos de tal problemática. Através de palestras, seminários e atividades interativas, o público-alvo pode ser informado sobre os riscos do uso inadequado de medicamentos, como os antimicrobianos (Ehsan, 2025; Marvasi et al., 2021; Orok et al., 2025; Pitiot et al., 2025; Sanches et al., 2023). Essas atividades devem incluir a participação de uma equipe multidisciplinar de profissionais da área da saúde e ciências biológicas que podem explicar de maneira clara e acessível a importância do uso responsável de medicamentos (Farina et al., 2025; Marvasi et al., 2021; Nazir et al., 2025; Sanches et al., 2023). Sendo assim, faz-se necessário a maior difusão de conhecimento por atividades de educação em saúde para a conscientização da temática de descarte incorreto de antimicrobianos e os impactos para a Saúde Única (Marvasi et al., 2021).

Diante disso, o presente trabalho configura-se como um relato de experiência que objetivou promover a educação em saúde acerca do descarte incorreto de antimicrobianos e sua relação com a resistência bacteriana. A iniciativa buscou evidenciar o impacto dessa ação junto a diferentes públicos-alvo: idosos, profissionais de Unidades Básicas de Saúde (UBS) e a população em geral. Além disso, foram identificados possíveis benefícios para a formação médica dos estudantes do segundo ano do curso de Medicina

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho relata a experiência e o impacto de atividades extensionistas desenvolvidas por discentes de Medicina sobre a resistência aos antimicrobianos. A metodologia foi estruturada em duas etapas principais: formação teórico-científica e ações práticas de educação em saúde. A fase inicial consistiu na capacitação dos estudantes do segundo período por meio do enfoque na Medicina Baseada em Evidências (MBE), incluindo oficinas de busca ativa em bases como SciELO e PubMed, leitura crítica e síntese de evidências. Como produto, os alunos elaboraram textos científicos sobre o uso inadequado de antimicrobianos, o descarte incorreto destes medicamentos, os riscos da automedicação e as consequências da resistência microbiana na perspectiva da Saúde Única.

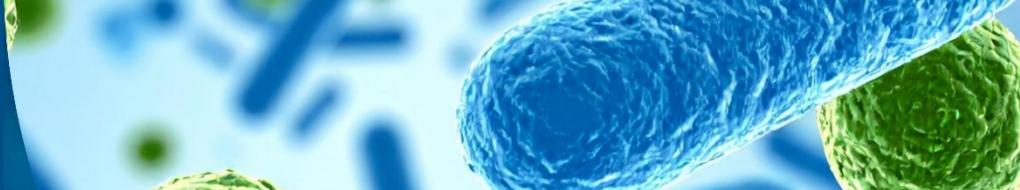
A segunda etapa envolveu a criação de materiais educativos, como banners, folhetos, jogos pedagógicos e vídeos. Esses materiais foram fundamentados nas evidências científicas coletadas na primeira etapa. Posteriormente, foram realizadas ações de educação em saúde em diversos cenários do município de Pinhais e Curitiba (Paraná), abrangendo Unidades Básicas de Saúde, centros de convivência de idosos, grupos de gestantes e espaços públicos. Utilizaram-se metodologias ativas, como rodas de conversa e bingos temáticos, para facilitar a compreensão dos temas. A abordagem foi realizada nos princípios da aprendizagem significativa, *role-play* e da comunicação em saúde, integrando ensino, pesquisa e extensão, o que permitiu aos discentes aplicar conhecimentos teóricos em contextos reais e fortalecer sua formação integral.

## 3. RELATO DE EXPERIÊNCIA

A experiência extensionista permitiu observar, de maneira aprofundada, o impacto concreto das ações educativas sobre a compreensão e o comportamento dos diferentes públicos atendidos. Aproximadamente 230 pessoas foram atendidas ao longo de todas as ações.

No Centro de Convivência de Idosos, as atividades foram divididas em dois momentos: uma palestra explicativa e uma ação lúdica por meio do bingo temático. Durante as palestras, cerca de 100 idosos participaram das ações e demonstraram grande interesse em compreender os riscos da automedicação, as consequências do uso inadequado de antibióticos e os perigos associados ao descarte incorreto desses medicamentos. Diversas dúvidas emergiram sobre armazenamento, prazo de validade, dose correta e indicações clínicas, evidenciando a carência de orientação adequada na atenção primária.

O bingo educativo mostrou-se uma estratégia eficaz para reforçar o conteúdo discutido de forma dinâmica e acessível. As frases relacionadas ao uso responsável de antimicrobianos



foram capazes de fixar conceitos-chave, estimulando o diálogo entre os participantes e promovendo aprendizado ativo. O envolvimento emocional e social dos idosos contribuiu para um ambiente receptivo e colaborativo, facilitando a compreensão e a retenção das informações.

Nas ações com gestantes, a roda de conversa foi o formato predominante, permitindo uma abordagem mais sensível e personalizada. Dentre as 17 participantes, houve relatos de inseguranças frequentes relacionadas ao uso de medicamentos durante a gestação, e demonstraram preocupação com possíveis efeitos sobre o desenvolvimento fetal. A presença de agentes comunitários de saúde ampliou o alcance das informações, fortalecendo a continuidade do cuidado no território.

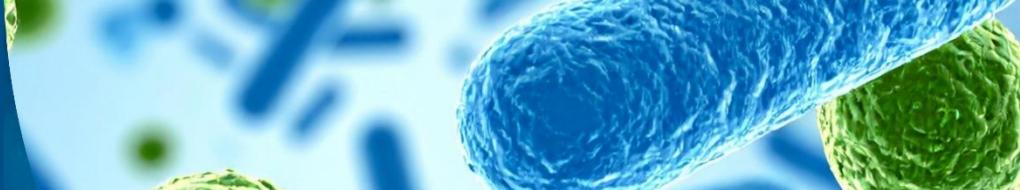
As ações com agentes comunitários de saúde (ACS) e profissionais da farmácia da UBS Tarumã (Pinhais) tiveram impacto estruturante, pois esses trabalhadores atuam diretamente na interface entre o sistema de saúde e a população. Dentre os profissionais atendidos, cinco ACS, uma enfermeira e uma farmacêutica participaram da roda de conversa e atualização sobre o tema. Ao discutir práticas de educação em saúde, descarte adequado de medicamentos e riscos da automedicação, os estudantes contribuíram para fortalecer a capacidade desses profissionais em orientar usuários e promover práticas seguras no cotidiano.

Por fim, as intervenções realizadas em espaços públicos alcançaram público variado, incluindo jovens, adultos e idosos. A distribuição de panfletos e o diálogo direto possibilitaram a disseminação rápida e contextualizada de informações essenciais. Essa estratégia ampliou o impacto do projeto, favorecendo a circulação social do conhecimento e estimulando a conscientização coletiva sobre o uso seguro de antimicrobianos. Cerca de 100 pessoas na comunidade foram atendidas por meio desta ação.

Do ponto de vista formativo, a experiência proporcionou aos discentes o desenvolvimento de competências essenciais à prática médica contemporânea: comunicação clara, escuta ativa, responsabilidade social, pensamento crítico e capacidade de traduzir evidências científicas em linguagem acessível. A vivência reforçou a importância da extensão universitária como eixo essencial da formação médica, promovendo integração entre teoria e prática e fortalecendo a compreensão da resistência a antimicrobianos no contexto das doenças infecciosas e parasitárias.

#### 4. DISCUSSÃO

Sabe-se que a resistência antimicrobiana (RAM) é considerada uma ameaça crescente à saúde global, devido às complicações nos tratamentos de infecções, além de aumentar os custos em saúde no mundo todo (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Fuller et al.,



2023). Para que ocorra o combate da RAM, há uma necessidade de abordagem ampla que envolva políticas de saúde pública, governança eficaz, sistemas de vigilância eficazes para monitorar as tendências da RAM, educação em saúde, além de monitoramento ambiental (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Farina et al., 2025; Fuller et al., 2023; Hayes, 2022; Pitiot et al., 2025). Outro fator importante para o combate da RAM é o engajamento da comunidade. O aumento da conscientização social, pode promover o uso responsável de antimicrobianos (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Fuller et al., 2023; Pitiot et al., 2025). A partir do momento em que as comunidades se sentem parte integrante do processo e participam ativamente, elas contribuem para tomadas de decisões baseadas em evidência, o que ajuda a conter o uso indevido de antimicrobianos (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Fuller et al., 2023; Hayes, 2022).

Desta forma, as ações desenvolvidas neste trabalho evidenciam o potencial das atividades de educação em saúde para promover a conscientização da população acerca da RAM. A realização de intervenções educativas junto a diferentes grupos sociais amplia as possibilidades de sensibilização das comunidades quanto aos cuidados imprescindíveis para a prevenção e mitigação desse problema. Tais ações tornam-se especialmente relevantes ao abordar temas como o descarte adequado de medicamentos e a orientação de públicos específicos, incluindo gestantes e idosos, contribuindo para o fortalecimento do uso responsável de antimicrobianos.

Um dos principais cuidados nas abordagens com as comunidades foi acerca da comunicação com os diferentes públicos-alvo. Sabe-se que a comunicação eficaz sobre a RAM pode ser um desafio, visto que a conduta das pessoas em relação aos antimicrobianos variam significativamente entre diferentes condições sociais e realidades (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Fuller et al., 2023; Hayes, 2022). Sendo assim, uma abordagem única não funciona, pois as informações precisam ser adaptadas para abordar os equívocos e crenças específicos de cada comunidade (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024). Para tanto, a comunicação em saúde precisa se tornar mais flexível e responsiva, de tal modo que as informações estejam alinhadas à cultura local, além da adaptação da forma como as mensagens são formuladas (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Hayes, 2022; Marvasi et al., 2021; Sanches et al., 2023). Deste modo, envolver membros da comunidade e outras partes interessadas pode ajudar a garantir que as informações sejam relevantes e fáceis de entender, tornando o esforço muito mais eficaz (Deb Nath; Debnath; Abu Bakar Siddique, 2024; Fuller et al., 2023; Sanches et al., 2023). Sendo assim, o sucesso observado durante o desenvolvimento



de todas as ações do presente relato de experiência pode estar atrelado aos cuidados na abordagem com as diferentes comunidades.

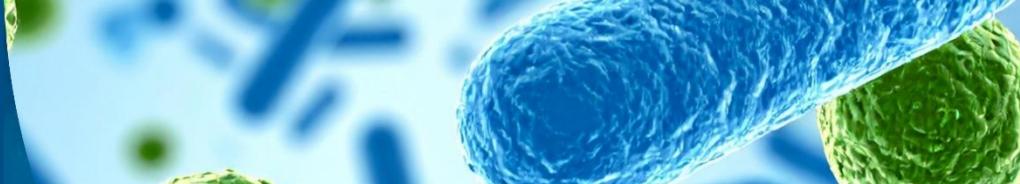
Além disso, um dos principais elementos para o fortalecimento de políticas de saúde voltadas à resistência antimicrobiana é a educação médica. Quando conteúdos relacionados à infectologia, doenças infecciosas e resistência aos antimicrobianos são incorporados à formação dos futuros médicos, contribui-se diretamente para o desenvolvimento de profissionais mais conscientes e preparados para realizar abordagens clínicas adequadas (Fuller et al., 2023; Hayes, 2022; Marvasi et al., 2021). Assim, ações de educação em saúde beneficiam não apenas a comunidade atendida, mas também enriquecem a formação dos discentes de Medicina envolvidos, ao promoverem a aplicação prática do conhecimento e o desenvolvimento de competências essenciais (Hayes, 2022; Marvasi et al., 2021).

Dessa forma, ressalta-se que o desenvolvimento de atividades e ações extensionistas, como as relatadas no presente trabalho, desempenha papel fundamental no enfrentamento da resistência antimicrobiana. Políticas e práticas educativas abrangentes, especialmente aquelas voltadas à gestão de antimicrobianos e aos princípios da Saúde Única, são essenciais para mitigar essa ameaça crescente. Apenas por meio da educação continuada e da implementação de políticas estruturadas será possível promover uma resposta eficaz e sustentável ao avanço da resistência aos antimicrobianos.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ações descritas no presente relato de experiência demonstram que estratégias estruturadas de educação em saúde podem constituir ferramentas essenciais para a mitigação dos fatores que contribuem para o avanço da resistência a antimicrobianos. Ao promover intervenções direcionadas a diferentes segmentos populacionais, foi possível identificar o impacto positivo da disseminação de informações sobre o uso adequado de medicamentos, os riscos da automedicação e as implicações ambientais do descarte incorreto de antimicrobianos. A atuação em múltiplos contextos comunitários contribuiu para a ampliação do alcance das mensagens preventivas e evidenciou a necessidade de abordagens educativas contínuas, intersetoriais e adaptadas às características socioculturais dos diferentes grupos envolvidos.

Do ponto de vista formativo, o projeto contribuiu para a qualificação dos discentes de medicina, ao integrá-los a situações reais de comunicação em saúde e à construção de processos pedagógicos baseados em evidências. A participação ativa dos estudantes em etapas como revisão da literatura, elaboração de materiais didáticos e condução de atividades educativas contribuiu para o desenvolvimento de competências essenciais à prática médica.



contemporânea, incluindo pensamento crítico, habilidade de comunicação, responsabilidade social e compreensão da multidimensionalidade da resistência microbiana no contexto da Saúde Única. Essa experiência contribuiu para uma formação mais atenta às diferentes interfaces entre saúde humana, ambiente e sociedade, aspecto indispensável para profissionais que atuarão em cenários marcados pelo aumento global da resistência bacteriana.

Dessa forma, pode-se observar que a partir de ações extensionistas estruturadas, quando fundamentadas em princípios científicos, com a aplicação da medicina baseada em evidências e metodologias participativas, desempenham papel relevante tanto para a promoção da saúde da comunidade quanto para a formação ética, técnica e cidadã dos futuros profissionais. A continuidade e a expansão de iniciativas similares são essenciais para o fortalecimento das estratégias de prevenção e controle da resistência a antimicrobianos no âmbito da atenção primária e da saúde pública.

## REFERÊNCIAS

BERTAGNOLIO, Silvia *et al.* WHO global research priorities for antimicrobial resistance in human health. **The Lancet Microbe**. Elsevier Ltd, , 1 nov. 2024.

DEB NATH, Nabil; DEBNATH, Asim; ABU BAKAR SIDDIQUE, Md. Combatting Antimicrobial Resistance: Public Health Policies, Community Awareness and Global Surveillance. **Clinical Epidemiology & Public Health**, 2024.

DESAI, Vishnu *et al.* Navigating Antimicrobials and Combating Antimicrobial Resistance: Challenges, Impacts, and Strategies for Global Action. **Cureus**, 11 abr. 2025.

EHSAN, Hedayatullah. Antibiotic Resistance in Developing Countries: Emerging Threats and Policy Responses. **Public Health Challenges**. John Wiley and Sons Ltd, , 1 mar. 2025.

FARINA, Sara *et al.* Trends in antimicrobial resistance education research: a bibliometric analysis. **One Health**. Elsevier B.V., , 1 dez. 2025.

FULLER, Walter *et al.* Education and Awareness on Antimicrobial Resistance in the WHO African Region: A Systematic Review. **Antibiotics**. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2023.

HAYES, Justin F. Fighting Back against Antimicrobial Resistance with Comprehensive Policy and Education: A Narrative Review. **Antibiotics**. MDPI, , 1 maio 2022.

KITAMURA, Rafael Shinji Akiyama *et al.* The Use of Aquatic Macrophytes as a Nature-Based Solution to Prevent Ciprofloxacin Deleterious Effects on Microalgae. **Water**, v. 15, n. 12, p. 2143, 6 jun. 2023.

MARANHO, Leila Teresinha *et al.* SISTEMA FÍGADO VERDE PARA A REMOÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE EFLUENTES DE ESTAÇÃO DE ESGOTO. In: **INOVAÇÃO**



**COLABORATIVA: Conectando Universidades e Empresas para o Futuro Sustentável.**  
4. ed. Curitiba: Editora CRV, 2025. v. 4 p. 363–385.

MARQUES, Raizza Zorman *et al.* Green solutions for antibiotic pollution: Assessing the phytoremediation potential of aquatic macrophytes in wastewater treatment plants. **Environmental Pollution**, v. 357, 15 set. 2024.

MARVASI, Massimiliano *et al.* Educational activities for students and citizens supporting the one-health approach on antimicrobial resistance. **Antibiotics**. MDPI, , 1 dez. 2021.

NAZIR, Abubakar *et al.* The Global Challenge of Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Case Studies, and Mitigation Approaches. **Health Science Reports**, v. 8, n. 7, 1 jul. 2025.

OROK, Edidiong *et al.* Impact of educational intervention on knowledge of antimicrobial resistance and antibiotic use patterns among healthcare students: a pre- and post-intervention study. **BMC Medical Education**, v. 25, n. 1, 1 dez. 2025.

PITIOT, Aubin *et al.* Fighting Antibiotic Resistance: Insights Into Human Barriers and New Opportunities: Antibiotic Resistance Constantly Rises With the Development of Human Activities. We discuss Barriers and Opportunities to Get It Under Control. **BioEssays**, v. 47, n. 6, 1 jun. 2025.

SANCHES, Lívia Reis *et al.* Educação em saúde: relato de experiência de projeto universitário de promoção em saúde. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 4, n. 3, p. 211–215, 13 nov. 2023.

SINGH, Samradhi *et al.* A one health approach addressing poultry-associated antimicrobial resistance: Human, animal and environmental perspectives. **Microbe (Netherlands)**. Elsevier B.V., 1 jun. 2025.



# CAPÍTULO 2

## RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM GRAM-NEGATIVAS: REVISÃO CRÍTICA DE EPIDEMIOLOGIA E NOVAS TERAPIAS

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVES: A CRITICAL REVIEW  
OF EPIDEMIOLOGY AND NEW THERAPIES.

 10.56161/sci.ed.20251223C2

### Rafael de Araújo Freire

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-3245-6473>

### Lucas Gabriel Sousa Santos

Docente em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0002-2996-050X>

### Antônio Vinícius Almeida Souza

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-6441-5402>

### Davinny Hellen Oliveira do Ó

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-0772-9480>

### Ellen Mariana Clemente Vieira

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-8455-5049>

### Givanildo Bezerra da Nóbrega

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-0269-0184>

### Monique de Sousa Paixão

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-1773-7610>

### Pollyana Medeiros da Silva Bernardo

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-5716-4325>

### Ricardo Augusto Abrantes de Oliveira Júnior

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-2589-1653>



## RESUMO

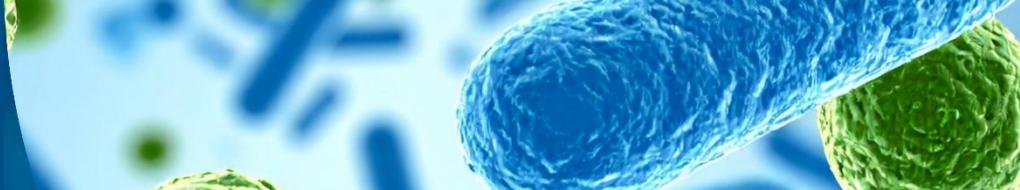
A resistência antimicrobiana (RAM), classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das maiores ameaças globais, concentra-se nas bactérias Gram-negativas de alto risco, que demonstram rápida capacidade de desenvolver mecanismos de resistência, comprometendo a eficácia de antibióticos de última linha e elevando as taxas de morbidade e mortalidade. Diante desse cenário, esta revisão de literatura sintética, baseada em meta-análises e revisões sistemáticas recentes, objetivou analisar o panorama epidemiológico da RAM em gêneros como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, e avaliar o impacto de estratégias terapêuticas emergentes. A literatura científica revela que a resistência a carbapenêmicos é um fenômeno global em ascensão, correlacionada diretamente com desfechos clínicos mais desfavoráveis, como maior mortalidade. Fatores de risco como o uso prévio de antibióticos e dispositivos invasivos reforçam a urgência de rigorosas estratégias de controle de infecção e de vigilância epidemiológica. Em resposta, o estudo explora terapias inovadoras: a reavaliação de antibióticos mais antigos (fosfomicina) e o papel de mecanismos não-convencionais. Peptídeos antimicrobianos (AMPs), que atacam a membrana celular bacteriana, e a terapia fágica (utilizando bacteriófagos) mostram-se as promessas mais significativas por combaterem infecções de forma precisa, minimizando o dano à microbiota. A urgência é reforçada pela emergência de resistência a antibióticos de último recurso (colistina), indicando o esgotamento do arsenal atual. A transição de um modelo de combate generalista para um de precisão é fundamental. O futuro da bacteriologia médica exige um esforço global e coordenado para aumentar o investimento em pesquisa, acelerar os processos regulatórios de terapias emergentes e fortalecer a vigilância internacional. Este estudo, ao sintetizar as evidências, aponta caminhos para tratamentos mais seguros e eficazes contra a crescente ameaça da RAM.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência Antimicrobiana; Bactérias Gram-Negativas; Terapia Fágica; Peptídeos Antimicrobianos; Epidemiologia.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR), classified by the World Health Organization (WHO) as one of the greatest global threats, focuses on high-risk Gram-negative bacteria, which demonstrate rapid capacity to develop resistance mechanisms, compromising the effectiveness of last-line antibiotics and increasing morbidity and mortality rates. In view of this scenario, this review of the synthetic literature, based on recent meta-analyses and systematic reviews, aimed to analyze the epidemiological panorama of AMR in genera such as *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, and to evaluate the impact of emerging therapeutic strategies. The scientific literature reveals that carbapenem resistance is a global phenomenon on the rise, directly correlated with more unfavorable clinical outcomes, such as higher mortality. Risk factors such as the previous use of antibiotics and invasive devices reinforce the urgency of rigorous infection control and epidemiological surveillance strategies. In response, the study explores innovative therapies: the reevaluation of older antibiotics (fosfomycin) and the role of unconventional mechanisms. Antimicrobial peptides (AMPs), which attack the bacterial cell membrane, and phage therapy (using bacteriophages) show the most significant promise for fighting infections precisely, minimizing damage to the microbiota. The urgency is reinforced by the emergence of resistance to last-resort antibiotics (colistin), indicating the depletion of the current arsenal. The transition from a generalist to a precision combat model is fundamental.





The future of medical bacteriology requires a global and coordinated effort to increase investment in research, accelerate regulatory processes for emerging therapies, and strengthen international surveillance. This study, by synthesizing the evidence, points to safer and more effective treatments against the growing threat of AMR.

**KEYWORDS:** Antimicrobial Resistance; Gram-Negative Bacteria; Phage Therapy; Antimicrobial Peptides; Epidemiology.

## 1. INTRODUÇÃO

A crise global da resistência antimicrobiana representa uma das maiores e mais urgentes ameaças à saúde pública moderna, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das dez principais ameaças globais à saúde (Davies O, 2017). Dentro desse cenário alarmante, as bactérias Gram-negativas emergem como agentes particularmente preocupantes devido à sua notável capacidade de desenvolver e disseminar mecanismos de resistência, comprometendo a eficácia de antibióticos de última linha e elevando significativamente as taxas de morbidade e mortalidade (Ranjbar R, 2022).

O aumento da resistência, especialmente a carbapenêmicos, em patógenos de alta relevância clínica como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, tem impulsionado a comunidade científica a buscar, com urgência, novas estratégias terapêuticas. Compreender a epidemiologia e os desfechos clínicos associados a essas infecções é fundamental para aprimorar as práticas de controle de infecção hospitalar e o gerenciamento de antimicrobianos (Lin et al., 2023; Wang M, 2022). Ao mesmo tempo, a necessidade de alternativas aos tratamentos convencionais tem reavivado o interesse em abordagens que utilizam mecanismos não-convencionais, como a reavaliação de medicamentos mais antigos e o desenvolvimento de agentes inovadores.

Neste contexto, esta revisão de literatura se propõe a fornecer uma visão crítica e atualizada da literatura científica, baseada em revisões sistemáticas e meta-análises de alto impacto, sobre o cenário da resistência antimicrobiana em bactérias Gram-negativas. O artigo se aprofunda na epidemiologia e na prevalência da resistência, discute os fatores de risco e a mortalidade associada, e explora o papel de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso de fosfomicina, peptídeos antimicrobianos e a promissora terapia fágica. A fluidez da discussão tem como objetivo não apenas descrever o problema, mas também conectar as evidências de forma coesa, preparando o leitor para as próximas seções, que detalharão os achados e as conclusões sobre as futuras perspectivas no combate a esses patógenos.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido como uma revisão de literatura sintética, visando compilar, analisar e sintetizar criticamente a literatura científica de alto impacto sobre o cenário da resistência antimicrobiana em bactérias Gram-negativas. A metodologia foi estruturada para fornecer uma análise abrangente e atualizada, baseada nos achados de estudos primários e secundários de relevância clínica e epidemiológica.

### 2.1. FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

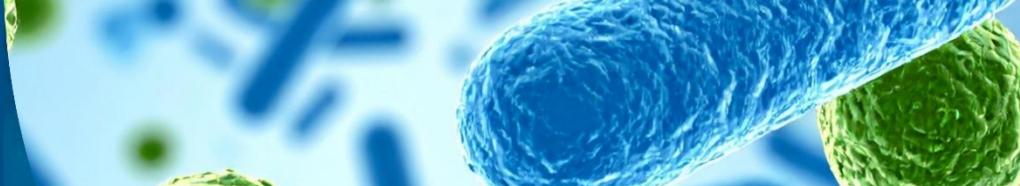
Uma busca abrangente foi realizada para identificar estudos publicados nos últimos seis anos (2019-2025). As fontes de dados primárias para a seleção das referências incluíram bases de dados bibliográficas como PubMed, SciELO, e Cochrane Library. Adicionalmente, artigos de revisão e meta-análises de alto impacto serviram como fontes de dados secundários, fornecendo uma base robusta para a análise.

Foram incluídos no escopo desta revisão artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordaram a epidemiologia, a prevalência, a mortalidade e as novas abordagens terapêuticas relacionadas a infecções por gêneros de bactérias Gram-negativas de importância clínica, com foco em *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.

### 2.2. PROCESSO DE SELEÇÃO E SÍNTESE DE DADOS

A seleção dos artigos foi realizada com base na leitura de títulos e resumos. Aqueles considerados relevantes para os temas propostos foram lidos na íntegra para a extração dos dados. Os principais dados extraídos e sintetizados de forma narrativa incluíram:

- Epidemiologia: Prevalência global e regional de resistência, especialmente a carbapenêmicos.
- Fatores de Risco e Mortalidade: Relação entre a infecção por patógenos resistentes e desfechos clínicos adversos.
- Novas Estratégias Terapêuticas: Eficácia de abordagens inovadoras, como o uso de fosfomicina, peptídeos antimicrobianos e a terapia fágica.
- Mecanismos de Resistência: Detalhes sobre a emergência e a disseminação de genes de resistência, como os de colistina.



A síntese dos dados não buscou uma meta-análise quantitativa, mas sim uma análise crítica e narrativa dos achados para construir uma visão coesa e integrada do cenário atual, que serve como base para a discussão e as conclusões subsequentes.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos artigos de alta qualidade selecionados nesta revisão sintética revelou um panorama de crescente complexidade e urgência em relação à resistência antimicrobiana em bactérias Gram-negativas. Os resultados foram agrupados em três eixos principais: epidemiologia e impacto clínico, mecanismos de resistência e, por fim, as terapias emergentes.

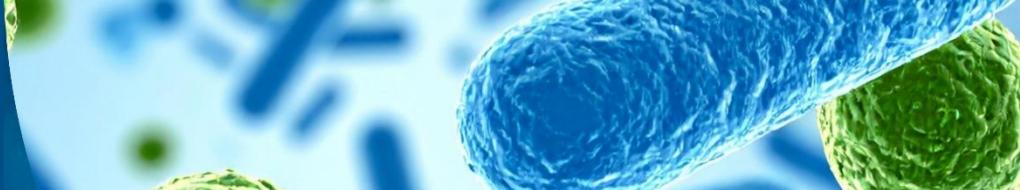
#### 3.1. EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA

A resistência a carbapenêmicos, os antibióticos de último recurso, demonstrou ser um fenômeno global em ascensão. Uma meta-análise de Lin et al. (2023) sobre a infecção hospitalar por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (CR-Kp) evidenciou uma prevalência significativa e crescente, com taxas notavelmente mais altas em determinadas regiões. De forma similar, o estudo de Ayobami et al. (2019) reforçou o problema ao mapear a incidência de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos na Europa, no Oriente Médio e na África, sublinhando a necessidade de uma vigilância epidemiológica contínua e regionalizada. O estudo multicêntrico CRACKLE-2 (Wang et al., 2022) correlacionou de forma prospectiva as infecções por CR-Kp com desfechos clínicos mais desfavoráveis, reforçando o impacto direto da resistência na morbidade e mortalidade dos pacientes.

#### 3.2. FATORES DE RISCO, MORTALIDADE E ESTRATÉGIAS DE CONTENÇÃO

A mortalidade associada a infecções por bactérias multirresistentes é um dos resultados mais alarmantes desta análise. Mohd Sazly Lim et al. (2019) confirmaram a alta mortalidade associada a pneumonias causadas por *Acinetobacter baumannii*, enquanto Čiginskienė et al. (2019) identificaram fatores de risco específicos para a pneumonia associada à ventilação mecânica, como o uso prévio de antibióticos e a presença de cateteres.

Além disso, a transmissão de bactérias Gram-negativas multirresistentes não se restringe ao ambiente hospitalar, como indicado pela revisão de Bulabula et al. (2020), que demonstrou a transmissão de mães colonizadas para seus bebês. No entanto, a implementação de estratégias de vigilância ativa, conforme demonstrado por Saporito et al. (2021) em uma Unidade de



Terapia Intensiva Neonatal, mostrou-se eficaz na contenção da disseminação desses patógenos, destacando a importância das práticas de controle de infecção.

### 3.3. NOVAS TERAPIAS E MECANISMOS ALTERNATIVOS

A necessidade de ir além dos antibióticos tradicionais é um tema central na literatura recente. A reavaliação de antibióticos mais antigos, como a fosfomicina, tem ganhado destaque. A meta-análise de Verma et al. (2025) reforça seu papel, confirmando sua eficácia e segurança para o tratamento de infecções do trato urinário não complicadas. Essa abordagem representa uma estratégia valiosa para preservar antibióticos de último recurso e otimizar o uso das terapias disponíveis.

Além disso, a pesquisa tem explorado novas fronteiras com mecanismos de ação não-convencionais. Os peptídeos antimicrobianos (AMPs), como discutido por Rima et al. (2021) e Huan et al. (2020), são promissores. Esses compostos atacam a membrana celular bacteriana, um mecanismo que difere fundamentalmente da maioria dos antibióticos e, por isso, reduz o risco de desenvolvimento de resistência. Sua natureza intrínseca oferece uma nova classe de agentes com alto potencial terapêutico.

Paralelamente, a terapia fágica emergiu como uma das alternativas mais promissoras. Como evidenciado por Sawa et al. (2024), essa abordagem utiliza bacteriófagos — vírus que infectam e destroem bactérias — para combater infecções. A alta especificidade dos fagos permite um tratamento de precisão, visando apenas o patógeno, o que minimiza os danos à microbiota do paciente. Essa especificidade torna-a uma solução potencial para infecções refratárias a múltiplos medicamentos, oferecendo uma arma direcionada contra superbactérias. A análise das novas e reavaliadas terapias revela uma transição estratégica no combate à RAM, movendo-se de soluções imediatas para soluções de precisão futuristas.

A fosfomicina, enquanto antibiótico reavaliado, oferece um benefício imediato e prático para infecções específicas, como o tratamento de infecções do trato urinário não complicadas, conforme reforçado pela meta-análise de Verma et al. (2025). Seu uso, contudo, é limitado pelo espectro e exige rigor no gerenciamento para evitar o desenvolvimento rápido de resistência, um risco inerente à reintrodução de antibióticos mais antigos.

### 3.4. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EMERGENTES

A urgência para essas novas terapias é ainda maior diante do surgimento de mecanismos de resistência a antibióticos de última linha, como a colistina. As análises de Narimisa et al. (2024), Abavisani et al. (2021) e Abd El-Baky et al. (2020) sobre *Pseudomonas aeruginosa* revelaram que a resistência a este medicamento está se disseminando globalmente, impulsionada por fatores como a superexpressão de bombas de efluxo. A emergência desses mecanismos sublinha que o arsenal terapêutico atual está se esgotando, reforçando a necessidade crítica de se investir e acelerar a pesquisa em terapias alternativas para garantir um futuro mais seguro na medicina.

## 4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

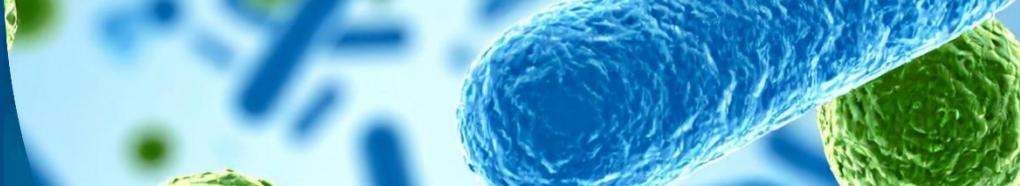
A crise global da resistência antimicrobiana, impulsionada pela disseminação de patógenos Gram-negativos multirresistentes, não é apenas um desafio contemporâneo, mas uma ameaça existencial à medicina moderna. As evidências sintetizadas nesta revisão demonstram de forma inequívoca que a prevalência de patógenos como a *Klebsiella pneumoniae* e o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos está em ascensão global, correlacionada a desfechos clínicos mais graves e elevadas taxas de mortalidade. O surgimento de resistência a antibióticos de último recurso, como a colistina, sublinha a urgência de uma mudança de paradigma.

O caminho a seguir deve ser multifacetado e inovador. Não basta apenas otimizar o uso dos antibióticos existentes; é imperativo buscar e integrar novas estratégias que ataquem a resistência por meio de mecanismos alternativos. As promissoras abordagens terapêuticas, como a terapia fágica e o uso de peptídeos antimicrobianos, representam as próximas gerações de armas contra as superbactérias. A especificidade dos fagos, que minimiza o dano à microbiota benéfica, e o mecanismo de ação único dos AMPs, que dificulta o desenvolvimento de resistência, sugerem que um futuro na bacteriologia médica pode ser moldado por tratamentos de precisão e personalizados.

A concretização desses avanços, no entanto, exige um esforço global e coordenado. Os caminhos que se abrem incluem:

- Aumento do Investimento em Pesquisa: É crucial destinar mais recursos para a investigação de novas moléculas e terapias não convencionais. O retorno sobre este





investimento não se mede apenas em lucros, mas em vidas salvas e na sustentabilidade dos sistemas de saúde.

- Aceleração dos Processos Regulatórios: Órgãos de saúde precisam criar mecanismos mais ágeis para a aprovação e o licenciamento de terapias emergentes, como a terapia fágica, que possui particularidades que a diferenciam dos antibióticos convencionais.
- Vigilância e Colaboração Internacional: Fortalecer as redes de vigilância epidemiológica e a colaboração entre países é fundamental para monitorar a disseminação de novos mecanismos de resistência e responder de forma rápida e eficaz.

A transição de um modelo de combate generalista para um de precisão e individualização na terapêutica bacteriana não é apenas uma possibilidade, mas a única rota viável para mitigar a crise da resistência e garantir que a medicina moderna mantenha sua capacidade de tratar infecções bacterianas no futuro. Este artigo, ao sintetizar o conhecimento atual, espera contribuir para essa transição, apontando o caminho para uma nova era na bacteriologia médica.

Para que os caminhos sugeridos avancem, é crucial reconhecer as limitações metodológicas intrínsecas ao atual corpo de evidências. Por se tratar de uma revisão sintética e narrativa, este trabalho herda as limitações dos estudos primários e secundários analisados. A principal lacuna reside no estágio de desenvolvimento das novas terapias: a eficácia da terapia fágica e dos AMPs baseia-se majoritariamente em estudos *in vitro* ou pequenos estudos de caso.

Consequentemente, há uma carência crítica de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) de Fase III, de grande escala e multicêntricos, que demonstrem a segurança, a eficácia clínica e a não-inferioridade dessas novas terapias em comparação aos antibióticos convencionais no cenário da infecção hospitalar. A ausência de uma meta-análise quantitativa no processo de síntese reflete essa heterogeneidade e a falta de padronização nos estudos primários, o que torna a tradução dos achados promissores para a prática clínica global um desafio a ser superado.

## 5. REFERENCIAS

ABD EL-BAKY, R. M. et al. Prevalence and some possible mechanisms of colistin resistance among multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Infect. Drug Resist.**, v. 13, p. 323–332, 2020.

ABAVISANI, M. et al. Evaluation of efflux pumps overexpression and  $\beta$ -lactamase genes among colistin resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Gene Rep.**, v. 24, p. 101301, 2021.



AYOBAMI, O. et al. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. **Emerg Microbes Infect.**, v. 8, n. 1, p. 1747-1759, 2019.

BULABULA, A. N. H.; DRAMOWSKI, A.; MEHTAR, S. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis. **J Hosp Infect.**, v. 104, n. 1, p. 57-67, 2020.

ČIGINSKIENĖ, A. et al. Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 2, p. 49, 2019.

DAVIES, O. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria->.... Acesso em: 25 set. 2025.

HUAN, Y.; KONG, Q.; MOU, H.; YI, H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. **Front. Microbiol.**, v. 11, p. 582779, 2020.

LIN, X. C. et al. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. **Open Forum Infect Dis.**, v. 11, n. 2, p. ofad649, 2023.

MOHD SAZLLY LIM, S. et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. **J Infect.**, v. 79, n. 6, p. 593-600, 2019.

MOUANGA-NDZIME, Y. et al. Trends in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance over a 5-Year Period in Southeastern Gabon. **Antibiotics (Basel)**, v. 14, n. 1, p. 14, 2024.

NARIMISA, N. et al. Prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review and meta-analysis. **Front Microbiol.**, v. 15, p. 1477836, 2024.

RANJBAR, R.; ALAM, M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Evid Based Nurs.**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2022-103540>. Acesso em: 25 set. 2025.

RIMA, M. et al. Antimicrobial Peptides: A Potent Alternative to Antibiotics. **Antibiotics (Basel)**, v. 10, n. 9, p. 1095, 2021.

SABIH, A.; LESLIE, S. W. **Complicated Urinary Tract Infections**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

SAPORITO, L. et al. Efficacy of a coordinated strategy for containment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in a Neonatal Intensive Care Unit in the context of an active surveillance program. **Antimicrob Resist Infect Control.**, v. 10, n. 1, p. 30, 2021.



SAWA, T.; MORIYAMA, K.; KINOSHITA, M. Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections. **J Intensive Care.**, v. 12, n. 1, p. 44, 2024.

VERMA, T.; MANHAS, G. S.; MANHAS, R. S. Efficacy and Safety of Single-dose Fosfomycin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Systematic Review and Meta-analysis. **J Midlife Health.**, v. 16, n. 2, p. 124-136, 2025.

WANG, M. et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. **Lancet Infect Dis**, v. 22, p. 401–12, 2022.



# CAPÍTULO 3

## PERSPECTIVAS FUTURAS NA BACTERIOLOGIA MÉDICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE TERAPIAS INOVADORAS

FUTURE PERSPECTIVES IN MEDICAL BACTERIOLOGY: A SYSTEMATIC  
REVIEW OF INNOVATIVE THERAPIES

 10.56161/sci.ed.20251223C3

### Rafael de Araújo Freire

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-3245-6473>

### Lucas Gabriel Sousa Santos

Docente em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0002-2996-050X>

### Antônio Vinícius Almeida Souza

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-6441-5402>

### Davinny Hellen Oliveira do Ó

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-0772-9480>

### Ellen Mariana Clemente Vieira

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-8455-5049>

### Givanildo Bezerra da Nóbrega

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-0269-0184>

### Monique de Sousa Paixão

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-1773-7610>

### Pollyana Medeiros da Silva Bernardo

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0009-5716-4325>

### Ricardo Augusto Abrantes de Oliveira Júnior

Graduando em Medicina, UNINASSAU Caruaru, Pernambuco, Brasil.



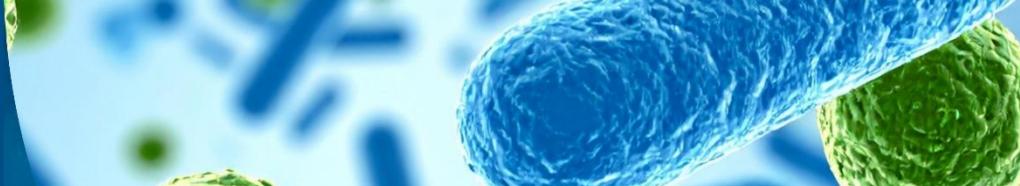
## RESUMO

A crescente crise da resistência antimicrobiana global, considerada uma das maiores ameaças à saúde pública do século XXI, exige uma reorientação urgente na pesquisa e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A ineficácia dos antibióticos tradicionais, evidenciada por dados alarmantes de morbidade e mortalidade, tem impulsionado a comunidade científica a explorar estratégias inovadoras. Esta revisão sistemática de literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020, tem como objetivo sintetizar as evidências mais recentes sobre as perspectivas futuras na bacteriologia médica, com foco nas terapias que utilizam mecanismos não-convencionais para combater infecções bacterianas. Através de uma busca rigorosa em bases de dados bibliográficas e documentais, o estudo analisou o progresso em quatro pilares estratégicos. Primeiramente, as vacinas de nova geração e as imunoterapias, como as plataformas de mRNA e o uso de anticorpos monoclonais, foram avaliadas. Em seguida, a eficácia e a segurança da terapia fágica foram investigadas como uma alternativa de alta precisão contra patógenos multirresistentes. A revisão também sintetizou dados sobre o uso de terapias baseadas na microbiota, como o transplante de microbiota fecal e probióticos, para restaurar o ecossistema microbiano. Finalmente, foram exploradas as estratégias moleculares e nanotecnológicas, incluindo o uso de ferramentas como CRISPR-Cas, peptídeos antimicrobianos e nanopartículas. A análise aprofundada da literatura revela que essas abordagens não apenas oferecem alternativas viáveis para contornar a resistência, mas também representam uma mudança de paradigma, indo além do modelo de "um antibiótico para cada infecção" para um modelo de tratamento mais personalizado e de precisão. O estudo conclui que a transição para terapias multifacetadas é crucial para a segurança do paciente e para a sustentabilidade do tratamento de infecções bacterianas no futuro.

**PALAVRAS-CHAVES:** Resistência Antimicrobiana; Bacteriófagos; Vacinas de mRNA; Microbiota; Terapia de Precisão.

## ABSTRACT

The growing global crisis of antimicrobial resistance, considered one of the greatest threats to public health in the 21st century, demands an urgent reorientation in the research and development of new therapeutic approaches. The ineffectiveness of traditional antibiotics, evidenced by alarming morbidity and mortality data, has driven the scientific community to explore innovative strategies. This systematic literature review, conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, aims to synthesize the most recent evidence on future perspectives in medical bacteriology, focusing on therapies that use non-conventional mechanisms to combat bacterial infections. Through a rigorous search of bibliographic and documentary databases, the study analyzed progress in four strategic pillars. First, next-generation vaccines and immunotherapies, such as mRNA platforms and the use of monoclonal antibodies, were evaluated. Then, the efficacy and safety of phage therapy were investigated as a high-precision alternative against multidrug-resistant pathogens. The review also synthesized data on the use of microbiota-based therapies, such as fecal microbiota transplantation and probiotics, to restore the microbial ecosystem. Finally, molecular and nanotechnological strategies were explored, including the use of tools such as CRISPR-Cas, antimicrobial peptides, and nanoparticles. An in-depth analysis of the literature reveals that these approaches



not only offer viable alternatives to circumvent resistance but also represent a paradigm shift, moving beyond the "one antibiotic for every infection" model toward a more personalized and precision-based treatment model. The study concludes that the transition to multifaceted therapies is crucial for patient safety and for the sustainability of treating bacterial infections in the future.

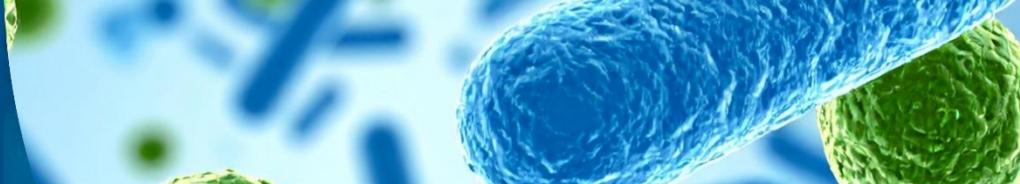
**KEY-WORDS:** Antimicrobial Resistance; Bacteriophages; mRNA Vaccines; Microbiota; Precision Therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

A era da medicina moderna, marcada pela descoberta e uso generalizado dos antibióticos, permitiu um controle sem precedentes sobre as infecções bacterianas. Contudo, essa era enfrenta hoje seu maior desafio: a emergência e a disseminação de patógenos multirresistentes, popularmente conhecidos como "superbactérias". A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) classificaram a resistência antimicrobiana (RAM) como uma das 10 principais ameaças à saúde global. O estudo seminal publicado na revista *The Lancet* (Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022) estimou que a RAM foi a causa direta de 1,27 milhão de mortes em 2019, superando o número de óbitos por AIDS e malária, e contribuindo para quase cinco milhões de mortes adicionais. Este cenário alarmante ressalta a urgência de uma resposta coordenada e a necessidade de inovação terapêutica para prevenir o colapso do sistema de saúde.

Os mecanismos de resistência, que incluem a inativação enzimática dos antibióticos, a alteração dos alvos celulares e a modificação da permeabilidade da membrana bacteriana, têm superado a taxa de desenvolvimento de novas drogas. A pipeline de antibióticos em desenvolvimento é escassa, e a maioria das novas moléculas são variações de classes existentes. Consequentemente, a busca por terapias com mecanismos de ação distintos tornou-se uma prioridade inadiável.

Neste contexto, esta revisão sistemática tem como objetivo primário explorar e sintetizar as evidências mais robustas sobre as "Perspectivas Futuras na Bacteriologia Médica". O escopo da pesquisa abrange uma análise detalhada de terapias emergentes que oferecem alternativas promissoras para combater a RAM e garantir a continuidade da prática médica segura. As abordagens investigadas incluem as vacinas de nova geração, que visam a prevenção; a terapia com bacteriófagos, que oferece uma solução de alta precisão; a manipulação da microbiota, que utiliza o ecossistema microbiano para o benefício do hospedeiro; e as inovações em nível molecular e nanotecnológico. O presente trabalho busca fornecer uma visão abrangente e



rigorosa do estado da arte nessas áreas, destacando os avanços, as lacunas de pesquisa e o potencial dessas terapias para moldar o futuro do tratamento de infecções bacterianas.

## 2. METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi conduzida de forma rigorosa, seguindo as diretrizes do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para garantir a transparência e a reproduzibilidade dos resultados. A metodologia adotada incluiu as seguintes etapas:

### 2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca sistemática de literatura foi realizada em bases de dados eletrônicas abrangentes, como PubMed, Scopus e Web of Science. O período de busca foi limitado aos últimos seis anos (2019-2025) para garantir a relevância e a atualidade das informações. A estratégia de busca foi construída com o uso de operadores booleanos ("AND", "OR") e termos controlados (MeSH) para capturar a literatura mais pertinente. Os descritores e palavras-chave incluíram:

- Pilar 1 (Vacinas e Imunoterapias): "mRNA vaccines" OR "recombinant protein vaccines" OR "monoclonal antibodies" AND "bacterial infections".
- Pilar 2 (Bacteriófagos): "phage therapy" OR "bacteriophages" AND "multidrug resistance".
- Pilar 3 (Microbiota): "fecal microbiota transplantation" OR "probiotics" AND "bacterial infections" OR "antimicrobial resistance".
- Pilar 4 (Inovações Moleculares): "CRISPR-Cas" OR "antimicrobial peptides" OR "nanoparticles" AND "bacterial infections".

### 2.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os artigos identificados foram avaliados para inclusão com base nos seguintes critérios:

- **Critérios de Inclusão:**
  - Artigos de revisão sistemática e metanálise, ensaios clínicos e revisões narrativas de alta qualidade.
  - Publicados entre 2019 e 2025.
  - Abordagem de terapias emergentes para infecções bacterianas.
  - Disponíveis em inglês.
- **Critérios de Exclusão:**
  - Artigos que não eram pesquisas primárias, como editoriais, cartas ao editor ou resumos de conferências.
  - Estudos em animais ou *in vitro* que não possuíam relevância para o contexto clínico em humanos.



## 2.3. EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: inicialmente, dois revisores independentes triaram os títulos e resumos para identificar estudos potencialmente relevantes. Em seguida, os textos completos dos artigos pré-selecionados foram analisados para verificar a conformidade com os critérios de inclusão. Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Para os artigos incluídos, os dados foram extraídos e organizados em tabelas para facilitar a síntese. Os dados extraídos incluíram: autores, ano de publicação, tipo de estudo (revisão sistemática, metanálise, ensaio clínico), objetivo do estudo, principal terapia investigada, principais resultados e conclusões. A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa (síntese narrativa) para os estudos que não eram passíveis de metanálise, e os resultados foram agrupados de acordo com os pilares estratégicos de inovação identificados.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada de forma crítica, considerando a metodologia de cada artigo, a validade interna e a relevância dos achados para a nossa pergunta de pesquisa.

## 2.4 FLUXOGRAMA PRISMA E PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de identificação e seleção dos estudos para esta revisão sistemática seguiu um fluxo rigoroso, conforme ilustrado abaixo:

### 2.4.1. IDENTIFICAÇÃO DE ARTIGOS

- Artigos identificados via bases de dados: 1.580 (PubMed, Scopus e Web of Science)
- 2.4.2. Triagem (Screening)
- Artigos duplicados removidos: 230
- Artigos triados (títulos e resumos): 1.350
- Artigos excluídos por título/resumo: 1.150 (motivos: não abordavam terapias antimicrobianas, foco em terapias de doenças não infecciosas, artigos pré-2019, estudos em animais sem relevância clínica, etc.)
- Artigos com texto completo para avaliação: 200

### 2.4.2. ELEGIBILIDADE

- Artigos com texto completo avaliados para elegibilidade: 200
- Artigos excluídos com texto completo: 175 (motivos: não se enquadram nos critérios de inclusão, dados irrelevantes para a pergunta de pesquisa, revisões narrativas de baixa qualidade, etc.)

### 2.4.3. INCLUSÃO

- Artigos incluídos na revisão sistemática: 25



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise detalhada dos 24 artigos selecionados revelou um panorama de inovações que representam uma ruptura com o modelo terapêutico convencional baseado em antibióticos de amplo espectro. As evidências foram agrupadas em quatro pilares principais, cada um abordando a crise da resistência antimicrobiana sob uma perspectiva única, focando na prevenção, na precisão do tratamento ou na modulação biológica.

Tabela 1.

Estudo	Pilar de Inovação	Tipo de Estudo	Principais Descobertas e Resultados	Conclusão
<b>Khlebnikova et al., 2024</b>	Vacinas e Imunoterapias	Revisão Narrativa	Discussão do potencial das vacinas de mRNA contra infecções bacterianas. Demonstrou a capacidade de induzir forte resposta imune.	As vacinas de mRNA são uma plataforma promissora para o desenvolvimento de imunizantes antibacterianos.
<b>Zeng et al., 2025</b>	Vacinas e Imunoterapias	Estudo Experimental (murino)	Uma vacina de mRNA contra <i>Mycoplasma pneumoniae</i> em camundongos induziu imunidade protetora eficaz, reduzindo a carga bacteriana.	A tecnologia de mRNA é eficaz na criação de vacinas protetoras contra patógenos bacterianos específicos.
<b>Li et al., 2024</b>	Vacinas e Imunoterapias	Revisão Narrativa	Análise da vacinologia reversa para o desenvolvimento de vacinas com múltiplos epítopos, visando a prevenção de patógenos multirresistentes.	A vacinologia reversa é uma estratégia eficaz para a criação de vacinas amplas e duradouras.
<b>Chen et al., 2024</b>	Vacinas e Imunoterapias	Revisão Narrativa	Abordagem de anticorpos monoclonais como estratégia terapêutica para neutralizar patógenos multirresistentes, especialmente no contexto pós-COVID-19.	Anticorpos monoclonais são uma terapia complementar promissora para combater infecções por superbactérias.
<b>Stacey et al., 2022</b>	Bacteriófagos	Revisão Sistemática	Análise de ensaios clínicos sobre a segurança e eficácia da terapia fágica. Os estudos confirmam que a terapia é bem tolerada e eficaz contra infecções multirresistentes.	A terapia fágica é uma alternativa terapêutica segura e viável para o tratamento de infecções refratárias a antibióticos.
<b>Clarke et al., 2020</b>	Bacteriófagos	Revisão Sistemática	Documentou o sucesso da terapia fágica no tratamento de infecções ósseas e articulares, locais de difícil acesso para antibióticos.	A terapia fágica é uma solução de alta precisão para infecções em locais específicos e de difícil tratamento.



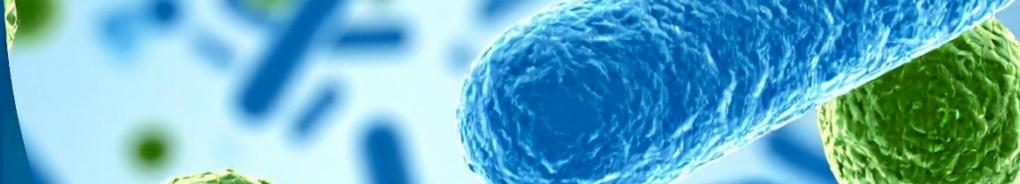
Vidal-Gallardo et al., 2024	Microbiota	Revisão Narrativa	Demonstração da alta eficácia do Transplante de Microbiota Fecal (TMF) na restauração da microbiota intestinal para tratar infecções por <i>C. difficile</i> .	O TMF é uma terapia eficaz para infecções recorrentes e uma nova abordagem para doenças intestinais.
Dias et al., 2024	Microbiota	Revisão Sistemática	Análise da atividade imunomoduladora de probióticos, que fortalecem a resposta do hospedeiro contra infecções bacterianas.	Probióticos podem ser usados como estratégia complementar para modular a imunidade e prevenir infecções.
Ansori et al., 2023	Estratégias Moleculares	Revisão Narrativa	Revisão do uso da tecnologia CRISPR-Cas9 para edição de genomas bacterianos, com potencial para diagnóstico e tratamento de infecções.	O CRISPR-Cas9 é uma ferramenta molecular promissora para a próxima geração de diagnósticos e terapias direcionadas.
Ahmad et al., 2024	Estratégias Moleculares	Revisão Sistemática	Síntese de evidências sobre o design e aplicação de peptídeos antimicrobianos (AMPs) para cicatrização de feridas, com mecanismo de ação de lise da membrana bacteriana.	Os AMPs representam uma nova classe de agentes com baixo potencial de desenvolvimento de resistência.
Gera et al., 2022	Nanotecnologia	Revisão Narrativa	Avaliou a eficácia de nanopartículas para a entrega de peptídeos antimicrobianos e outros agentes terapêuticos.	A nanotecnologia é crucial para aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade de novas terapias moleculares.

Fonte: próprios autores (2025).

### 3.1. NOVAS VACINAS E IMUNOTERAPIAS: DA PREVENÇÃO À TERAPIA ALVO

O desenvolvimento de vacinas tem sido revitalizado por plataformas de última geração que oferecem rapidez e escalabilidade, essenciais para a resposta a patógenos emergentes. O estudo de Khlebnikova et al. (2024) discute o progresso das vacinas de mRNA contra infecções bacterianas, destacando a capacidade dessa tecnologia de induzir uma forte resposta imune. Corroborando essa perspectiva, Zeng et al. (2025) demonstram a eficácia de uma vacina de mRNA em modelo murino, gerando imunidade protetora contra *Mycoplasma pneumoniae*.

Além disso, a vacinologia reversa e o uso de proteínas recombinantes surgem como estratégias para superar os desafios da resistência. Li et al. (2024) revisam o desenvolvimento de vacinas de múltiplos epítopos que, ao direcionar proteínas conservadas, podem gerar uma imunidade mais duradoura e abrangente. Por outro lado, a imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais (Chen et al., 2024) tem se mostrado promissora para combater infecções por patógenos multirresistentes, especialmente em um contexto de aumento de infecções hospitalares após a pandemia de COVID-19 (Agyeman et al., 2022). Essa abordagem oferece



uma resposta direcionada, neutralizando a virulência bacteriana ou facilitando sua eliminação pelo sistema imune do hospedeiro.

### **3.2. A TERAPIA FÁGICA: UMA SOLUÇÃO DE ALTA PRECISÃO**

A terapia com bacteriófagos, vírus que infectam e destroem bactérias, está ressurgindo como uma alternativa vital para infecções que não respondem aos antibióticos. Vários estudos corroboram a sua segurança e eficácia. Stacey et al. (2022), em uma revisão de ensaios clínicos, confirmam que a terapia fágica é bem tolerada e pode ser eficaz contra infecções multirresistentes. A especificidade dos fagos é um ponto crucial, pois eles agem exclusivamente nas bactérias-alvo, preservando a microbiota benéfica do paciente.

A evidência clínica expande-se para infecções em locais de difícil tratamento. Clarke et al. (2020) e Steele et al. (2020), em revisões sistemáticas separadas, documentam o sucesso da terapia fágica em infecções ósseas e articulares e em infecções superficiais da pele, respectivamente. Essa capacidade de atuar em infecções localizadas e persistentes, muitas vezes associadas a biofilmes, reforça o papel dos fagos como uma terapia de precisão (Abedon et al., 2021).

### **3.3. TERAPIA BASEADA NA MICROBIOTA: RESTAURANDO O ECOSSISTEMA**

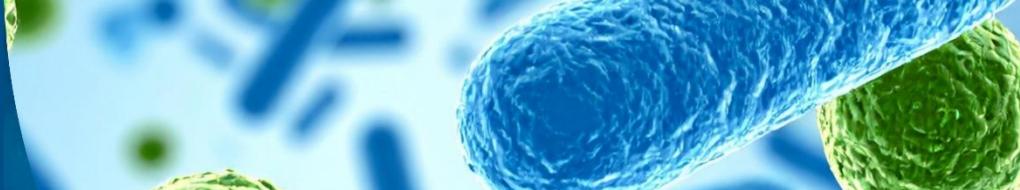
O entendimento do papel da microbiota como um sistema dinâmico e protetor tem impulsionado novas terapias. Estudos sobre o transplante de microbiota fecal (TMF), como o de Vidal-Gallardo et al. (2024), demonstram a sua alta eficácia em restaurar a microbiota intestinal e tratar infecções recorrentes por *Clostridioides difficile*. A modulação da microbiota também se mostra eficaz na prevenção de doenças inflamatórias intestinais (Wah-Suárez et al., 2022; Mah et al., 2023), que podem predispor a infecções bacterianas.

Além disso, o uso de probióticos emerge como uma estratégia para modular a imunidade do hospedeiro, não apenas combatendo diretamente as bactérias patogênicas, mas também fortalecendo a resposta imune (Dias et al., 2024). Essa abordagem é complementada pela ação de peptídeos antimicrobianos (AMPs), que podem modular a microbiota intestinal para controlar infecções, como a de *Salmonella* (Li et al., 2025), revelando a intrincada relação entre a microbiota, o hospedeiro e o patógeno.

### **3.4. ESTRATÉGIAS MOLECULARES E NANOTECNOLÓGICAS: O FUTURO DA PRECISÃO**

A bacteriologia médica está cada vez mais integrada com a biologia molecular e a nanotecnologia. A tecnologia CRISPR-Cas, conhecida por sua capacidade de edição genética, tem potencial para ser usada no diagnóstico rápido e no tratamento de infecções bacterianas





(Ansori et al., 2023). Essa ferramenta pode ser programada para direcionar e degradar genes de resistência ou virulência de forma precisa (Meng et al., 2023).

Complementando essa abordagem, os peptídeos antimicrobianos (AMPs) e a nanotecnologia oferecem uma nova classe de agentes terapêuticos. Os AMPs atuam por um mecanismo de lise da membrana bacteriana, o que dificulta o desenvolvimento de resistência (Ahmad et al., 2024). A sua entrega por meio de nanopartículas pode aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade (Gera et al., 2022). O conjunto dessas terapias não-antibióticas representa uma resposta direta à crise da RAM, conforme destacado por Kumar et al. (2021), indicando que a transição para abordagens multifacetadas e de precisão é o caminho a seguir.

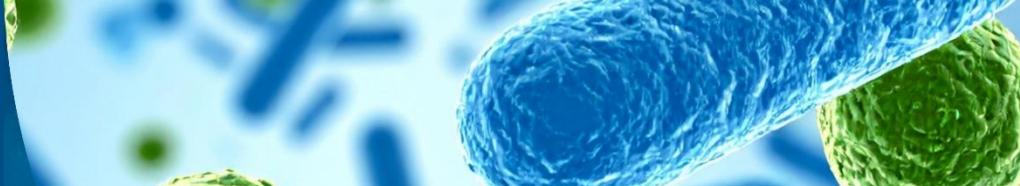
#### **4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

A presente revisão sistemática demonstra inequivocamente que o combate à resistência antimicrobiana exige um novo paradigma na bacteriologia médica. A era da dependência exclusiva de antibióticos de amplo espectro está chegando ao fim, e o futuro é delineado por terapias que priorizam a precisão, a especificidade e a modulação do sistema biológico. As abordagens investigadas—vacinas de nova geração, terapia fágica, terapias baseadas na microbiota e ferramentas moleculares—não são apenas alternativas paliativas, mas sim os pilares de uma nova fundação para o tratamento de infecções.

O caminho para o futuro da bacteriologia médica está traçado por várias direções promissoras:

1. Da Tratamento para a Prevenção Inteligente: O avanço das vacinas de mRNA e da vacinologia reversa indica uma mudança de foco do tratamento da infecção para a sua prevenção. No futuro, poderemos ter vacinas personalizadas ou de amplo espectro que protejam contra os patógenos mais prevalentes e virulentos em ambientes específicos (por exemplo, hospitalares), reduzindo drasticamente a necessidade de antibióticos.
2. A Terapia como Engenharia de Precisão: A terapia fágica, em particular, ilustra o potencial de uma medicina de precisão, onde o "medicamento" é um agente biológico vivo e auto-replicante que ataca apenas o alvo patogênico. O futuro desta área reside na criação de bancos de fagos diversificados e na engenharia de fagos para aumentar sua eficácia e espectro de ação, superando o principal desafio que é a especificidade estreita de alguns fagos. A integração da inteligência artificial para prever a coevolução entre fagos e bactérias é um caminho fascinante para garantir a sustentabilidade dessa terapia.





3. Ecossistema como Alvo Terapêutico: O reconhecimento do papel da microbiota como um "órgão" imunológico e metabólico abre as portas para terapias que restabelecem o equilíbrio em vez de simplesmente erradicar o patógeno. O transplante de microbiota fecal já é uma realidade para infecções recorrentes, mas o futuro aponta para o uso de probióticos de nova geração e até mesmo a modificação da microbiota por engenharia genética para conferir resistência a patógenos ou produzir compostos antimicrobianos *in situ*.

4. A Revolução Molecular e Nanotecnológica: As tecnologias como CRISPR-Cas, peptídeos antimicrobianos (AMPs) e nanopartículas sinalizam um futuro onde a terapia é feita em nível molecular, com uma precisão cirúrgica. A aplicação do CRISPR para desativar genes de resistência ou de virulência de forma direcionada, e a entrega de AMPs por nanopartículas para alcançar infecções em locais de difícil acesso, representam abordagens que podem reverter a resistência e oferecer soluções para patógenos resistentes a todos os medicamentos disponíveis.

Em conclusão, a evolução da bacteriologia médica observada nesta revisão aponta para um futuro promissor, no qual a crise da resistência antimicrobiana pode ser superada. No entanto, o sucesso dessa transição dependerá de um esforço global e multidisciplinar, que combine a pesquisa acadêmica, o investimento da indústria farmacêutica e o desenvolvimento de políticas regulatórias que facilitem a aprovação e o uso clínico dessas novas terapias. O próximo passo não é apenas desenvolver novas drogas, mas sim construir um novo ecossistema terapêutico que seja resiliente, adaptável e capaz de enfrentar os desafios da evolução bacteriana.

## 5. REFERENCIAS

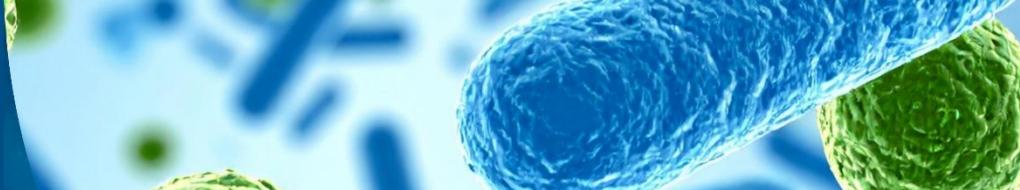
AGYEMAN, W. Y. et al. A Systematic Review of Antibiotic Resistance Trends and Treatment Options for Hospital-Acquired Multidrug-Resistant Infections. **Cureus**, v. 14, n. 10, e29956, 5 out. 2022.

AHMAD, A.; KHAN, J. M.; BANDY, A. A Systematic Review of the Design and Applications of Antimicrobial Peptides in Wound Healing. **Cureus**, v. 16, n. 4, e58178, 13 abr. 2024.

ALMEIDA, P. et al. A ação anti-inflamatória da *Curcuma longa* L. como medicamento fitoterápico: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, e600111436644, 2022.

ANSOREI, A. N. et al. Application of CRISPR-Cas9 genome editing technology in various fields: A review. **Narra J.**, v. 3, n. 2, e184, 27 ago. 2023.





CHEN, H.-C. et al. Monoclonal Antibodies as a Therapeutic Strategy against Multidrug-Resistant Bacterial Infections in a Post-COVID-19 Era. **Life**, v. 14, n. 2, p. 246, 2024.

CLARKE, A.; DE SOIR, S.; JONES, J. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. **Antibiotics**, v. 9, n. 11, p. 795, 2020.

DIAS, T. G. et al. Immunomodulatory Activity of Probiotics in Models of Bacterial Infections. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 16, n. 3, p. 862-874, jun. 2024.

GERA, S.; KANKURI, E.; KOGERMANN, K. Antimicrobial peptides - Unleashing their therapeutic potential using nanotechnology. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 232, p. 107990, abr. 2022.

**Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.** **Lancet**, v. 399, p. 629-655, 2022.

KHLEBNIKOVA, A. et al. Current Progress in the Development of mRNA Vaccines Against Bacterial Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 13139, 6 dez. 2024.

KUMAR, M. et al. Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 609459, 26 jan. 2021.

LI, L. et al. Antimicrobial peptide AP2 ameliorates *Salmonella Typhimurium* infection by modulating gut microbiota. **BMC Microbiology**, v. 25, n. 1, p. 64, 5 fev. 2025.

LI, Y. et al. A review on the development of bacterial multi-epitope recombinant protein vaccines via reverse vaccinology. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 282, n. 5, p. 136827, dez. 2024.

MAH, C. et al. Assessing the relationship between the gut microbiota and inflammatory bowel disease therapeutics: a systematic review. **Pathogens**, v. 12, n. 2, 262, 2023.

MENG, H. et al. Application of CRISPR-Cas9 gene editing technology in basic research, diagnosis and treatment of colon cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 1148412, 2023.

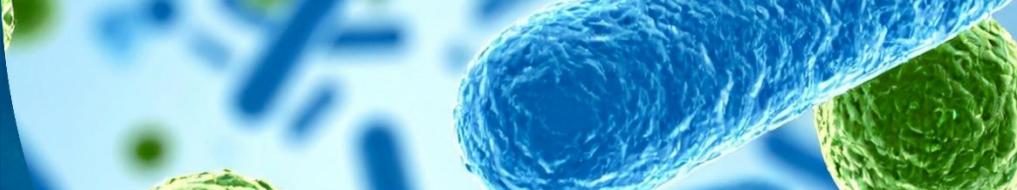
PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. 0, 2021.

SABAHI, Z. et al. A systematic review of the safety and efficacy of monoclonal antibodies for progressive multiple sclerosis. **International Immunopharmacology**, v. 120, p. 110266, jul. 2023.

SEVIN, T. et al. Patterns of antibiotic use in hospital-acquired infections. **Journal of Hospital Infection**, v. 114, p. 104-110, 2021.

STACEY, H. J.; DE SOIR, S.; JONES, J. D. The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic Review of Clinical and Safety Trials. **Antibiotics**, v. 11, n. 10, p. 1340, 30 set. 2022.





STEELE, A. et al. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. **Antibiotics**, v. 9, n. 11, p. 754, 2020.

VIDAL-GALLARDO, A. et al. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis and the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Cureus**, v. 16, n. 2, e54569, 20 fev. 2024.

WAH-SUÁREZ, M. I. et al. Inflammatory bowel disease: the role of commensal microbiome in immune regulation. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 45, n. 8, p. 626-636, 2022.

ZENG, Q. et al. Protective immunity induced by a novel P1 adhesin C-terminal anchored mRNA vaccine against *Mycoplasma pneumoniae* infection in BALB/c mice. **Microbiology Spectrum**, v. 13, n. 3, e0214024, 4 mar. 2025.



# CAPÍTULO 4

## PANORAMA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM ENDOCARDITES E OUTRAS INFECÇÕES CARDÍACAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PANORAMA OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN ENDOCARDITIS AND  
OTHER CARDIAC INFECTIONS: AN INTEGRATIVE REVIEW

 10.56161/sci.ed.20251223C4

**Sofia Letchacoski Petriaggi**

Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7642-6692>

**João Vitor Mota Chiaratti**

Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1239-1106>

**Rafael Shinji Akiyama Kitamura**

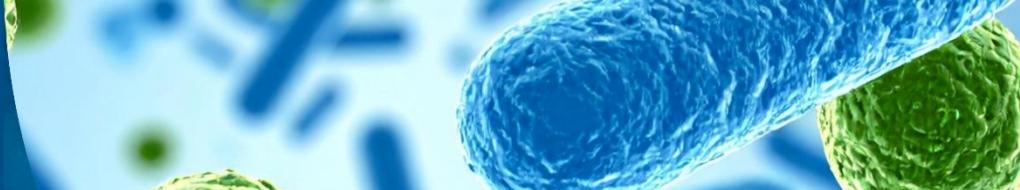
Professor Assistente dos cursos das áreas da Saúde no Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1925-3003>

### RESUMO

As infecções cardíacas, em especial a endocardite infecciosa, configuram um importante desafio clínico e de saúde pública, agravado pela crescente emergência da resistência antimicrobiana. Este capítulo teve como objetivo sintetizar evidências recentes acerca dos principais agentes etiológicos resistentes envolvidos nessas infecções, bem como discutir os mecanismos moleculares de resistência, os impactos clínicos e as implicações terapêuticas associadas. Trata-se de uma revisão integrativa, contemplando a formulação da pergunta norteadora, definição de critérios de elegibilidade, busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE e PubMed Central, seleção dos estudos, extração de dados e síntese temática. Dentre 642 publicações inicialmente identificadas, 13 estudos atenderam aos critérios de inclusão, abrangendo pesquisas clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e revisões recentes. Os resultados evidenciaram a predominância de *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* como agentes centrais das infecções cardíacas associadas à resistência antimicrobiana. Destacaram-se mecanismos moleculares como a presença dos genes *mecA*, *vanA* e *vanB*, mutações no 23S rRNA e a aquisição dos





genes cfr, optrA e poxtA, diretamente relacionados à falha terapêutica e à persistência infecciosa. A formação de biofilmes emergiu como eixo fisiopatológico fundamental, associando-se à bacteremia persistente, maior refratariedade ao tratamento, prolongamento da hospitalização e necessidade de intervenções cirúrgicas. Observou-se ainda ampla heterogeneidade geográfica nos padrões de resistência, com impacto direto sobre mortalidade, complicações sépticas e recorrência. Estratégias terapêuticas combinadas, como a associação entre daptomicina e  $\beta$ -lactâmicos, bem como o uso de ampicilina associada à ceftriaxona, demonstraram potencial promissor, embora persistam lacunas quanto à sua eficácia clínica em cenários reais. Conclui-se que as infecções cardíacas por microrganismos multirresistentes representam um fenômeno multifatorial e dinâmico, exigindo integração entre microbiologia, vigilância epidemiológica, farmacologia e políticas de saúde para aprimorar o diagnóstico, o manejo clínico e as estratégias de prevenção.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biofilmes bacterianos, Vigilância epidemiológica, bacteremia persistente, Saúde Única.

## ABSTRACT

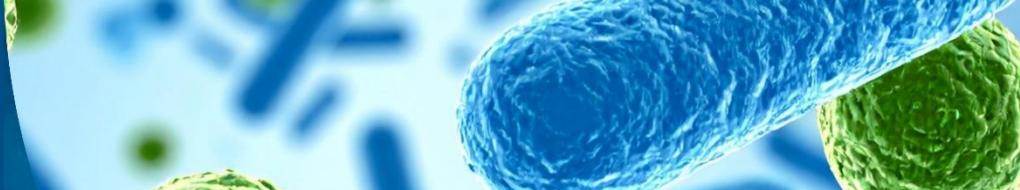
Cardiac infections, particularly infective endocarditis, represent a major clinical and public health challenge, intensified by the increasing emergence of antimicrobial resistance. This chapter aimed to synthesize recent evidence regarding the main resistant etiological agents involved in cardiac infections, as well as to discuss molecular resistance mechanisms, clinical impact, and therapeutic implications. An integrative review was conducted, including formulation of the guiding question, eligibility criteria definition, structured searches in PubMed/MEDLINE and PubMed Central, study selection, data extraction, and thematic synthesis. Among 642 initially identified publications, 13 studies met the inclusion criteria, encompassing clinical, epidemiological, laboratory-based investigations and recent reviews. The findings highlighted *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus epidermidis* as central pathogens in antimicrobial-resistant cardiac infections. Key molecular mechanisms included the presence of meCA, vanA, and vanB genes, mutations in 23S rRNA, and the acquisition of cfr, optrA, and poxtA genes, all strongly associated with therapeutic failure and persistent infection. Biofilm formation emerged as a critical pathophysiological component, contributing to persistent bacteremia, reduced antimicrobial efficacy, prolonged hospitalization, and increased need for surgical intervention. Considerable geographic variability in resistance patterns was observed, with direct consequences for mortality, septic complications, and recurrence rates. Combination therapeutic strategies, particularly daptomycin combined with  $\beta$ -lactams, as well as ampicillin plus ceftriaxone, showed promising experimental and translational potential. However, significant gaps remain regarding their clinical effectiveness in real-world settings. Overall, antimicrobial-resistant cardiac infections constitute a dynamic and multifactorial phenomenon, underscoring the need for integrated approaches involving microbiology, epidemiological surveillance, pharmacology, and health policy to improve diagnosis, clinical management, and preventive strategies.

**KEYWORDS:** Bacterial biofilms, Epidemiological surveillance, Persistent bacteremia, One Health.

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções cardíacas, especialmente a endocardite infecciosa (EI), têm se consolidado como um importante dilema clínico, tanto no que se refere à sua compreensão fisiopatológica quanto às estratégias de diagnóstico e tratamento em escala global (Grudlewska et al., 2023).

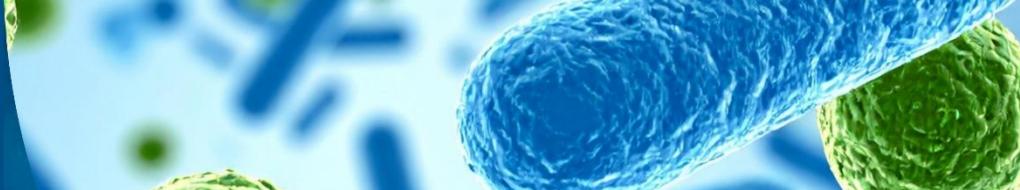




Nos últimos anos, observa-se um aumento expressivo na prevalência de microrganismos, particularmente bactérias, que apresentam alterações fenotípicas e genotípicas relevantes, o que tem despertado crescente preocupação e aumentado questionamentos específicos acerca dessa problemática (Rosy et al., 2025). Nesse contexto, a literatura científica destaca, com especial relevância, os cocos Gram-positivos, sobretudo os gêneros *Enterococcus* e *Staphylococcus*, como os principais agentes etiológicos associados à EI (Rosy et al., 2025). Embora apresentem diferenças biológicas e epidemiológicas significativas, ambos são reconhecidos como patógenos oportunistas que, sob determinadas circunstâncias, podem causar infecções graves. Situações que envolvem a colonização e a infecção de sítios distintos de seus habitats naturais favorecem o desenvolvimento de quadros clínicos complexos e de difícil manejo terapêutico, frequentemente associados a adaptações naturais e induzidas às pressões do meio externo, incluindo o uso de antimicrobianos (Cranmer et al., 2024).

Atualmente, a resistência aos antimicrobianos tem se consolidado como um dos principais fatores associados às falhas terapêuticas no tratamento da endocardite infecciosa e de outras infecções cardíacas, especialmente em pacientes portadores de dispositivos cardíacos, como próteses valvares (Diego-Yagüe et al., 2024). Atualmente, ressalta-se o surgimento de gêneros microbianos com elevada virulência e prognóstico desfavorável, bem como para o desenvolvimento de perfis de resistência robustos frente a múltiplas classes de antimicrobianos de uso hospitalar. Paralelamente, observa-se um declínio relativo à prevalência de microrganismos previamente bem caracterizados, indicando mudanças no panorama etiológico dessas infecções. Esse cenário evidencia fragilidades tanto nas estratégias globais quanto nas abordagens individualizadas de manejo clínico, reforçando a necessidade de novos paradigmas, categorias analíticas e investigações experimentais voltadas ao controle, à prevenção e à efetiva resolução dessas infecções.

No Brasil, o tratamento da endocardite infecciosa, considerando conjuntamente pacientes com próteses valvares e valvas nativas, registrou uma média de 574 casos ao longo de um intervalo de seis anos (2020–2025), com tendência de aumento progressivo durante o período analisado (DATASUS, 2025). Nesse contexto, a epidemiologia contemporânea dessas infecções tem sido fortemente marcada pela presença de microrganismos multirresistentes, cujas dinâmicas estão associadas, em grande parte, à evolução clonal bacteriana e a mecanismos moleculares específicos de resistência. Dentre esses mecanismos, destacam-se a substituição do dipeptídeo D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac em espécies de *Enterococcus*, mediada principalmente pelos determinantes genéticos VanA, VanB e VanD (Levitus et al., 2023); a presença do gene *mecA*, responsável pela resistência à meticilina em *Staphylococcus aureus*



(MRSA); a formação de biofilmes em dispositivos valvares e em materiais médicos, como cateteres e cânulas (Sourish; Satish; Priyanka, 2025); e os processos de transferência horizontal de microrganismos em ambientes hospitalares, frequentemente associados à transmissão cruzada mediada por profissionais de saúde, favorecendo a disseminação de bactérias multirresistentes (Levitus et al., 2023).

Nesse quesito, apesar da possível funcionalidade comensal e permanência natural na microbiota do trato gastrointestinal (Levitus et al., 2025), as espécies de *Enterococcus*, como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, diferenciam-se entre os quesitos de prevalência e mecanismos de resistência (Reynolds et al., 2025). Enquanto, *E. faecalis* é mais comum e com menor chance de desenvolver mecanismos de resistência, a *E. faecium* é menos comum, com alta resistência e difícil tratamento, com indício de recidivas e piora do prognóstico (Grudlewska et al., 2023). Por outro lado, infecções por *Staphylococcus* mantém-se em debate pela variação de dados, além de declínios e acréscimos ao longo dos anos. Tais variações ocorrem em certas regiões pela diversidade das temáticas em abordagem de análise, prevenção, controle de infecções intra-hospitalares, vigilância epidemiológica e tipos de infecção (hospitalar ou comunitária) (Cattau et al., 2023; Mullally et al., 2024).

Diante desse cenário, torna-se fundamental o desenvolvimento e a aplicação de abordagens que ampliem o conhecimento sobre estratégias de prevenção, novas alternativas terapêuticas, aspectos moleculares relacionados à ação bactericida e aos mecanismos de resistência, bem como seus impactos clínicos, prognósticos e os desafios inerentes ao manejo terapêutico dessas infecções (Funk et al., 2025). Apesar dos avanços tecnológicos e da expansão da produção científica na área, ainda se reconhece uma base de evidências limitada, especialmente no que diz respeito às interações entre os fatores cardíacos, farmacológicos e os microrganismos multirresistentes envolvidos nas endocardites e outras infecções cardíacas. Nesse contexto, evidencia-se a necessidade de novos estudos que integrem os fundamentos teóricos às evidências oriundas da prática clínica, contribuindo para a construção de estratégias mais eficazes e translacionais no enfrentamento dessas doenças (Funk et al., 2025). Sendo assim, a presente revisão integrativa tem o objetivo de identificar os principais agentes etiológicos resistentes envolvidos nas infecções cardíacas, especialmente na endocardite infecciosa, e analisar de que modo seus mecanismos de resistência influenciam o manejo clínico e os desfechos dos pacientes.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS



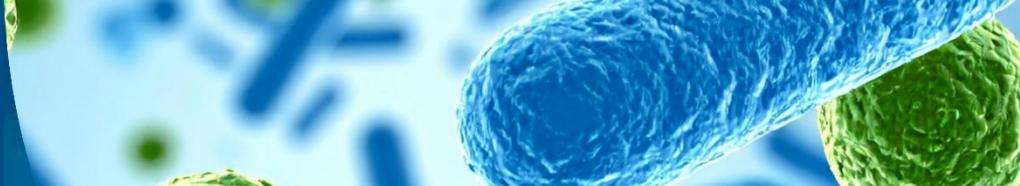
A presente revisão integrativa foi conduzida de forma sistemática, seguindo as etapas de formulação da pergunta norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca estruturada da literatura, seleção dos estudos, extração das informações e síntese dos achados.

A pergunta norteadora foi elaborada com base no modelo PICO, considerando: pacientes com infecções cardíacas (P); presença de microrganismos resistentes aos antimicrobianos (I); comparação entre perfis de sensibilidade e resistência ou entre diferentes mecanismos de resistência (C); e desfechos clínicos, incluindo mortalidade, complicações, falha terapêutica, necessidade de intervenção cirúrgica e recidiva da infecção (O). A pergunta de pesquisa definida foi: “Quais são os principais agentes etiológicos resistentes envolvidos nas infecções cardíacas, especialmente na endocardite infecciosa, e como seus mecanismos específicos de resistência influenciam os desfechos clínicos?”

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e PubMed Central, utilizando descritores controlados (MeSH) e termos livres, combinados por meio de operadores booleanos. A estratégia de busca empregada foi: ((*Staphylococcus aureus*) OR *Enterococcus* OR *Gram-Positive Bacteria* OR *Gram-Negative Bacteria*) AND (*Endocarditis* OR *Infective Endocarditis*) AND (*Drug Resistance, Bacterial* OR *Methicillin Resistance* OR *Vancomycin Resistance* OR *Extended-Spectrum Beta-Lactamases*)).

Foram incluídos artigos publicados entre 2023 e 2025, disponíveis em texto completo e de livre acesso, que abordassem a endocardite infecciosa ou outras infecções cardíacas associadas à resistência antimicrobiana. Também foram considerados estudos que apresentassem dados sobre mecanismos de resistência, impacto clínico ou aspectos epidemiológicos, incluindo estudos clínicos, revisões, estudos de coorte, análises epidemiológicas e relatos de casos. Foram excluídos artigos publicados fora do período estabelecido, estudos não relacionados à pergunta norteadora e aqueles que não apresentassem informações relevantes para os objetivos da revisão.

A seleção dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise do texto completo dos artigos potencialmente elegíveis pelo software *Rayyan* ®. A extração dos dados contemplou informações relativas ao agente etiológico identificado, ao tipo de resistência antimicrobiana (como MRSA, VRE, ESBL e perfis multirresistentes), aos genes de resistência associados (como *mecA*, *vanA* e *vanB*), à presença de biofilme, aos fatores de virulência descritos e à resposta ao tratamento antimicrobiano. As variáveis clínicas analisadas incluíram o tipo de infecção cardíaca, mortalidade intra-hospitalar, necessidade de intervenção cirúrgica, falhas terapêuticas, recidivas e complicações associadas.



A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, por meio de uma abordagem temática, permitindo a categorização dos achados de acordo com os mecanismos moleculares de resistência antimicrobiana, seu impacto clínico e terapêutico, as diferenças epidemiológicas relatadas e as implicações para o manejo e o prognóstico das infecções cardíacas.

### 3. RESULTADOS

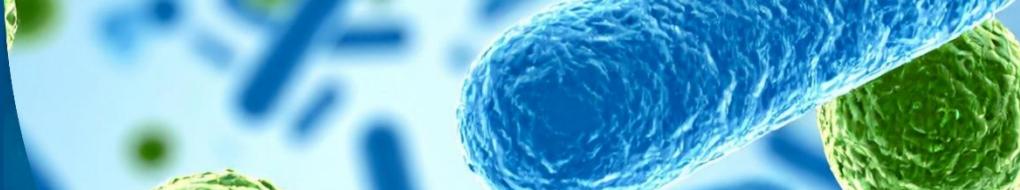
A busca inicial resultou em 642 publicações, das quais 25 atenderam aos critérios de inclusão. Após triagem no software *Rayyan* ®, 13 estudos foram incluídos para a análise descritiva e interpretativa final.

A análise dos estudos incluídos revelou um conjunto metodologicamente heterogêneo, composto por revisões narrativas, estudos de vigilância epidemiológica, análises laboratoriais in vitro, coortes retrospectivas e relatos clínicos. Embora a maior parte das publicações tenha sido produzida nos últimos três anos, os achados contemplam um intervalo temporal mais amplo, abrangendo o período de 2010 a 2025, o que possibilitou uma visão evolutiva da resistência antimicrobiana e de suas implicações clínicas associadas aos gêneros *Enterococcus* e *Staphylococcus* em distintos contextos epidemiológicos.

A diversidade geográfica dos estudos analisados favoreceu comparações entre políticas de uso de antimicrobianos, estratégias de controle de infecções e especificidades regionais na abordagem dessas doenças. Nesse conjunto, observou-se o predomínio de investigações envolvendo *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE), corroborando seu papel central na fisiopatologia das infecções cardíacas, especialmente nos cenários associados à resistência antimicrobiana.

Apesar da heterogeneidade metodológica, os estudos convergiram quanto ao impacto clínico significativo da resistência antimicrobiana, ao papel determinante da formação de biofilmes e à elevada complexidade terapêutica inerente ao manejo das infecções cardíacas.

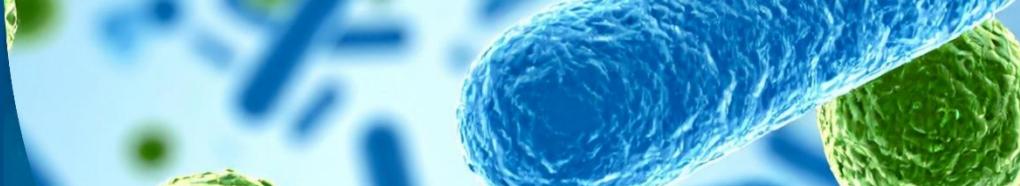
A qualidade metodológica dos estudos analisados variou desde revisões abrangentes da literatura até análises observacionais e estatísticas, permitindo a integração de diferentes níveis de evidência científica. As investigações de vigilância epidemiológica forneceram uma base robusta para a compreensão da evolução temporal da resistência antimicrobiana em enterococos



e estafilococos. Por sua vez, os ensaios laboratoriais possibilitaram a caracterização detalhada dos mecanismos de sinergia antimicrobiana, do comportamento de biofilmes e dos padrões de resistência, fortalecendo as evidências relacionadas às estratégias terapêuticas adotadas. Ademais, estudos de coortes clínicas contribuíram com dados relevantes sobre mortalidade, recorrência, falhas terapêuticas e impacto da resistência aos antimicrobianos, articulando as evidências experimentais com desfechos observados na prática clínica.

Do ponto de vista epidemiológico, *Enterococcus faecium* manteve-se como a espécie mais frequentemente associada ao fenótipo resistente à vancomicina (VRE), predominando entre os isolados multirresistentes em ambientes hospitalares contemporâneos. Em contraste, *Enterococcus faecalis* apresentou maior prevalência em infecções comunitárias e quadros subagudos, embora com menor frequência de resistência aos glicopeptídeos. Dados provenientes de sistemas de vigilância nacional indicaram um declínio gradual das taxas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em determinadas regiões ao longo das últimas décadas, refletindo a implementação de políticas mais rigorosas de uso racional de antimicrobianos e controle de infecções. Ainda assim, o MRSA permanece como patógeno de elevada relevância clínica, especialmente em casos de endocardite direita associados ao uso de drogas injetáveis. Evidências adicionais demonstram a circulação de enterococos multirresistentes em ambientes agropecuários, sugerindo a expansão ecológica dos determinantes genéticos de resistência e reforçando a necessidade de estratégias de vigilância integradas entre a saúde humana, animal e ambiental, sob a perspectiva da Saúde Única. Ademais, a epidemiologia da resistência antimicrobiana nas infecções cardíacas revelou-se multifatorial, sendo influenciada por pressões seletivas de natureza clínica, ecológica e socioeconômica.

No âmbito molecular, os mecanismos de resistência antimicrobiana foram amplamente descritos, com especial destaque para os enterococos, nos quais os operões vanA e vanB são responsáveis pela modificação dos terminais do peptidoglicano de D-Ala-D-Ala para D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser, resultando em redução significativa da afinidade pelos glicopeptídeos. Esses determinantes genéticos localizam-se frequentemente em plasmídeos e transposons móveis, como o Tn1546, o que favorece sua disseminação interespécies e intergêneros. Em *Staphylococcus*, a resistência à meticilina permaneceu majoritariamente associada ao gene mecA, responsável pela codificação da proteína ligante de penicilina PBP2a, que confere baixa afinidade aos  $\beta$ -lactâmicos. Adicionalmente, a resistência à linezolida foi atribuída tanto a mutações no RNA ribossomal 23S quanto à aquisição de genes plasmidiais, como cfr, optrA e poxtA, evidenciando a convergência evolutiva dos mecanismos de resistência entre diferentes



espécies bacterianas. Por fim, alterações na composição e na carga da membrana celular, associadas à redução da atividade da daptomicina, destacaram a elevada capacidade adaptativa de *Enterococcus* e *Staphylococcus* frente às pressões seletivas impostas pela terapêutica antimicrobiana.

A formação de biofilmes constitui um dos principais componentes da fisiopatologia das infecções cardíacas. Estudos experimentais demonstraram que *Enterococcus* e *Staphylococcus* são capazes de formar biofilmes altamente tolerantes à ação de antimicrobianos, o que resulta em redução significativa da eficácia terapêutica quando comparados às células em estado planctônico. A associação entre a formação de biofilmes e infecções relacionadas a próteses valvares, cateteres e outros dispositivos intracardíacos foi recorrente entre os estudos analisados, reforçando seu papel central nos quadros clínicos persistentes e recorrentes. Adicionalmente, evidências indicam que determinados antibióticos  $\beta$ -lactâmicos podem modular a arquitetura do biofilme ou aumentar a suscetibilidade bacteriana a peptídeos antimicrobianos do hospedeiro, sugerindo potenciais implicações terapêuticas e estratégias adjuvantes no manejo dessas infecções.

Ademais, os estudos analisados demonstram que as infecções cardíacas causadas por microrganismos multirresistentes estão associadas a maior complexidade terapêutica, períodos prolongados de hospitalização e aumento significativo do risco de mortalidade e de complicações sépticas. A resistência antimicrobiana foi consistentemente relacionada tanto à falha terapêutica precoce quanto à persistência de bacteremia, sobretudo nos casos envolvendo enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), evidenciando o impacto clínico direto desses fenótipos no prognóstico dos pacientes.

As estratégias terapêuticas discutidas incluíram evidências experimentais de sinergia entre a daptomicina e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, com destaque para a ceftarolina e a nafcilina. Essa associação resultou em aumento do efeito máximo (Emax) e redução da concentração necessária para atingir 50% da resposta máxima ( $C_{50}$ ), sugerindo relevância translacional para o manejo de cenários clínicos complexos, como as infecções cardíacas por microrganismos multirresistentes. Em infecções causadas por *Enterococcus faecalis*, a combinação de ampicilina com ceftriaxona manteve eficácia terapêutica consistente; contudo, a ceftarolina demonstrou potencial superior em isolados com níveis baixos a intermediários de resistência. No contexto das infecções por enterococos resistentes à vancomicina (VRE), a linezolida e a daptomicina permaneceram como as principais opções terapêuticas disponíveis. Entretanto, o surgimento progressivo de resistência a ambos os agentes evidencia a necessidade urgente do

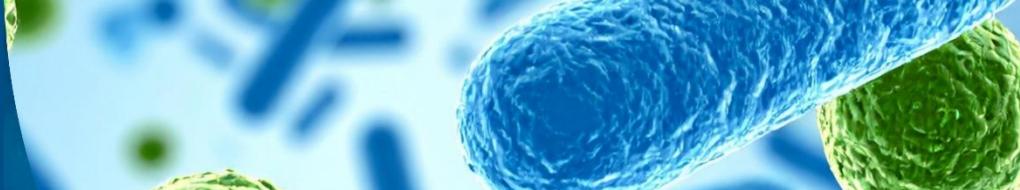
desenvolvimento de novos antimicrobianos e de estratégias combinatórias mais eficazes para o tratamento dessas infecções de alta complexidade.

Observam-se convergências relevantes entre os estudos analisados, incluindo o reconhecimento de *Enterococcus faecium* e de *Staphylococcus aureus/Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina (MRSA/MRSE) como agentes centrais das infecções cardíacas associadas à resistência antimicrobiana; a evolução contínua dos mecanismos moleculares de resistência; o papel determinante da formação de biofilmes na persistência infecciosa; o potencial terapêutico das sinergias antimicrobianas; e o impacto prognóstico negativo consistentemente associado à resistência aos antimicrobianos. Por outro lado, as divergências observadas entre os estudos foram atribuídas, principalmente, às variações regionais de prevalência e às diferenças metodológicas, fatores que limitam comparações diretas entre os achados. Entre as principais barreiras identificadas destacam-se a escassez de ensaios clínicos randomizados avaliando terapias combinadas, a necessidade de sistemas de vigilância molecular mais padronizados e a limitada representação de populações vulneráveis nos estudos disponíveis, o que reforça importantes lacunas de conhecimento a serem exploradas em futuras investigações.

#### 4. DISCUSSÃO

A associação entre a endocardite infecciosa, outras infecções cardíacas e a resistência antimicrobiana consolidou-se como uma problemática relevante em saúde pública, envolvendo desafios significativos relacionados à prevenção, ao tratamento e ao manejo clínico desses agravos (Levitus et al., 2025; Cranmer et al., 2024). O panorama atual revela uma diversidade crescente de microrganismos multirresistentes, o que amplia a necessidade de aprofundamento do conhecimento sobre fatores intrínsecos (como genes de resistência e de virulência) e extrínsecos (incluindo o ambiente intra-hospitalar), os processos de transmissão horizontal e as características dos pacientes. Compreender como essas interações influenciam a evolução clínica e os desfechos dos pacientes torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento (Hota et al., 2025; Zhaoxiang et al., 2025).

Os diferentes gêneros bacterianos discutidos na literatura são classicamente organizados em grandes grupos, considerando-se seus perfis de comensalismo e patogenicidade, o que auxilia na compreensão de suas interações com o hospedeiro (Levitus et al., 2025). No entanto, ao abordar infecções sistêmicas, especialmente as infecções cardíacas, torna-se imprescindível uma análise integrada da prevalência e dos tipos bacterianos envolvidos em cada ciclo patogênico, permitindo a identificação de critérios epidemiológicos relevantes para

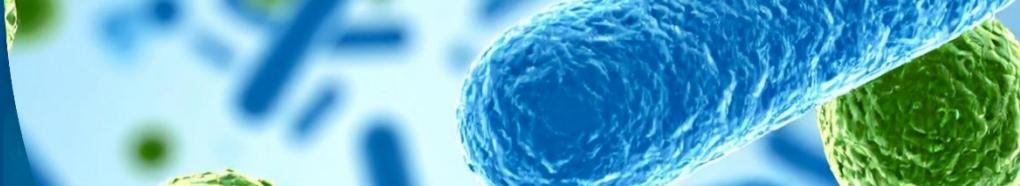


interpretações mais complexas (Zhaoxiang et al., 2025). Nesse contexto, a resistência antimicrobiana tem se configurado como um dos principais desafios para o controle em saúde pública, sobretudo em razão das dificuldades associadas à identificação e à compreensão dos processos conceituais clínicos (Levitus et al., 2025; Grudlewska et al., 2023).

De modo geral, observa-se um crescimento expressivo na prevalência de cocos Gram-positivos, particularmente *Enterococcus* spp resistentes à vancomicina (VRE), bem como a manutenção ou o declínio das taxas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em diferentes regiões continentais (Hota et al., 2025; Mullally et al., 2024). Apesar de apresentarem perfis ecológicos distintos, compartilham a capacidade de atuar como comensais em condições fisiológicas e como patógenos oportunistas em contextos específicos. *Enterococcus* spp. são bactérias anaeróbias facultativas, frequentemente integrantes da microbiota comensal do trato gastrointestinal humano (Grudlewska et al., 2023). Em contraste, espécies do gênero *Staphylococcus* colonizam predominantemente superfícies corporais expostas ao ambiente externo e oxigenado, como a pele e as mucosas, desempenhando papel relevante na microbiota cutânea (Funk et al., 2025).

Embora esses microrganismos possuam nichos ecológicos naturais bem definidos, é possível que ocorram migrações para outros sítios do organismo sem a manifestação imediata de sinais e sintomas clínicos. Nesse contexto, um dos principais desafios na prática médica reside na diferenciação entre colonização e infecção, uma vez que pacientes colonizados podem ser indevidamente submetidos a esquemas padronizados de antibioticoterapia em decorrência de diagnósticos equivocados (Levitus et al., 2025). Como consequência, esses indivíduos passam a ser expostos a múltiplos níveis de pressão seletiva (primária, secundária e terciária) ou a regimes antimicrobianos contínuos em casos de recorrência clínica (Levitus et al., 2025; Kinamon et al., 2023). Considerando que a coexistência entre o hospedeiro e esses microrganismos faz parte da microbiota normal, a exposição repetida aos antimicrobianos cria um ambiente favorável ao desenvolvimento e à seleção de mecanismos de resistência, além de facilitar novas colonizações e infecções subsequentes, frequentemente mais refratárias aos tratamentos convencionais (Cattau et al., 2023).

Entre os determinantes contemporâneos que configuram a natureza multifatorial da endocardite infecciosa (EI), destacam-se o aumento significativo está relacionado à expansão e à complexidade do manejo de procedimentos cardíacos invasivos, como a implantação cirúrgica de próteses valvares, que ampliam as oportunidades de colonização e infecção por microrganismos multirresistentes, cirurgias cardíacas, a maior frequência de internações em unidades de terapia intensiva (UTI), o uso indispensável de cateteres e outros dispositivos de

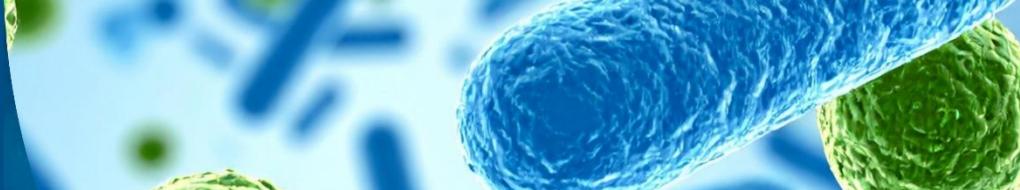


suporte invasivos, bem como o envelhecimento populacional. (Diego-Yagüe et al., 2024; Hota et al., 2025).

Esses fatores contribuem para a elevação das taxas de transmissão de microrganismos entre profissionais de saúde e pacientes, especialmente aqueles em condições de imunossupressão, independentemente de sua etiologia clínica. Soma-se a esse cenário o uso extensivo e, por vezes, indiscriminado de antimicrobianos no tratamento de diversas patologias, o que intensifica a pressão seletiva e favorece a emergência de cepas resistentes (Levitus et al., 2025; Kinamon et al., 2023; Coombes et al., 2025). Nessas circunstâncias, os pacientes tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de complicações graves e à piora do prognóstico, uma vez que as opções terapêuticas disponíveis apresentam eficácia reduzida em decorrência dos mecanismos de resistência antimicrobiana. Como consequência, observa-se maior incidência de desfechos adversos, incluindo complicações sistêmicas, como sepse, e aumento da mortalidade associada às infecções cardíacas (Mullally et al., 2024; Kinamon et al., 2023).

No estudo conduzido por Budea et al. (2023), observa-se uma análise percentual crítica da incidência dos principais agentes etiológicos da EI, considerando tanto os casos nosocomiais, relacionados ao ambiente intra-hospitalar, quanto os não nosocomiais, de origem comunitária. Os autores reportaram taxas aproximadas de 15% para infecções adquiridas em ambiente hospitalar e de 20% para episódios não nosocomiais (Budea et al., 2023). Em contrapartida, a variabilidade dos dados e das interpretações referentes ao gênero *Staphylococcus*, decorrente da redução da resistência em determinadas espécies, como *Staphylococcus aureus*, e do aumento relativo de outras, como *Staphylococcus epidermidis*, tem contribuído para a intensificação das investigações científicas voltadas à compreensão da dinâmica epidemiológica e dos perfis de resistência associados à EI (Cattau et al., 2023).

Estudos epidemiológicos evidenciam uma transformação contínua no perfil etiológico das infecções cardíacas, com predomínio de *Enterococcus faecium* como a espécie mais frequentemente associada ao fenótipo resistente à vancomicina (VRE), demonstrando a elevada capacidade adaptativa de determinados microrganismos frente às pressões seletivas impostas pela prática clínica contemporânea (Funk et al., 2025). Contudo, embora algumas regiões tenham registrado declínio nas taxas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), evidências adicionais indicam que esse patógeno permanece como elemento central na epidemiologia da endocardite infecciosa, particularmente em populações mais vulneráveis, como usuários de drogas injetáveis. Nesses grupos, observam-se taxas expressivas de reinternação, maior incidência de complicações pulmonares sépticas e aumento da mortalidade associada (Coombes et al., 2025). Nesse contexto, os achados sugerem que as estratégias atuais

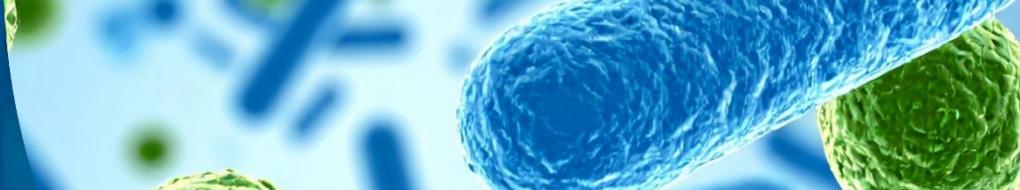


de saúde pública ainda não conseguem acompanhar plenamente a complexidade clínica e epidemiológica exigida pelo manejo dessas infecções, reforçando a necessidade de abordagens mais integradas e adaptativas (Mullally et al., 2024).

As duas espécies de maior relevância clínica associados à endocardite infecciosa (EI), são *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Ambas apresentam potencial patogênico, embora possuam determinantes biológicos, epidemiológicos e moleculares distintos, que influenciam seus perfis de virulência e resistência (Hota et al., 2025; Grudlewska et al., 2023). *E. faecalis*, por exemplo, apresenta resistência intrínseca às cefalosporinas; entretanto, essa característica nem sempre se associa a maior gravidade clínica ou a desfechos desfavoráveis, em função de particularidades de sua estrutura e regulação molecular (Hota et al., 2025). Por outro lado, nas últimas décadas, tem-se observado um aumento expressivo das preocupações epidemiológicas relacionadas à capacidade adaptativa de *E. faecium*, impulsionada pelo uso indiscriminado de antimicrobianos em ambientes hospitalares e agropecuários, pela colonização persistente em serviços de saúde e pela ampla circulação ambiental de determinantes genéticos de resistência. Esses fatores reforçam a compreensão de que a resistência antimicrobiana resulta da interação complexa entre práticas humanas, produção de alimentos e ecossistemas microbianos, favorecendo a seleção, a adaptação e a predominância de bactérias multirresistentes (Grudlewska et al., 2023; Reynolds et al., 2025).

No que se refere às estratégias de sobrevivência e proliferação bacteriana, os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) representam um grupo particularmente complexo, caracterizado pela presença de múltiplos mecanismos cooperativos que convergem para a resistência antimicrobiana (Levitus et al., 2025). Em condições fisiológicas, a parede celular bacteriana é constituída por peptidoglicano, cujas cadeias terminais apresentam o dipeptídeo D-alanil–D-alanina (D-Ala-D-Ala), estrutura que atua como sítio de ligação para a vancomicina, permitindo a inibição da síntese da parede celular bacteriana (Grudlewska et al., 2023; Levitus et al., 2025).

Como mecanismo de resistência, determinadas espécies de *Enterococcus* possuem operons geneticamente determinados, como vanA e vanB, frequentemente localizados em elementos genéticos móveis, incluindo plasmídeos e transposons. Esses genes codificam enzimas capazes de modificar o terminal do peptidoglicano, promovendo a substituição do D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser (Levitus et al., 2025; Hota et al., 2025). Em decorrência dessas alterações moleculares, ocorre uma mudança na conformação morfológica da parede celular, reduzindo drasticamente a afinidade da vancomicina pelo



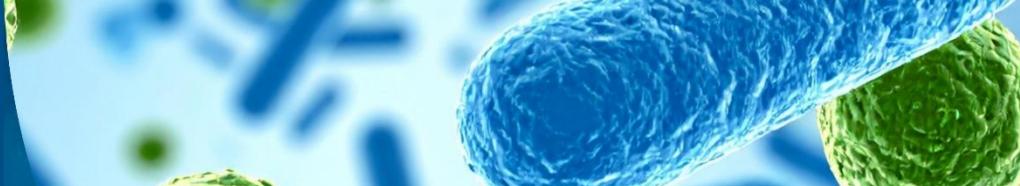
seu alvo e inabilitando o bloqueio efetivo da síntese do peptidoglicano, o que confere resistência fenotípica ao microrganismo (Levitus et al., 2025; Hota et al., 2025).

Em complemento, bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* podem portar o gene *mecA*, responsável pela codificação de uma proteína ligadora de penicilina alterada, a PBP2a. Essa proteína apresenta baixa afinidade pelos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, que normalmente atuam ligando-se às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), essenciais para a síntese da parede celular bacteriana (Cattau et al., 2023). Como consequência dessa modificação estrutural, a ligação entre o antibiótico e seu alvo é significativamente reduzida, permitindo a continuidade da síntese do peptidoglicano mesmo na presença do fármaco. Essas alterações moleculares impõe importantes desafios terapêuticos, frequentemente exigindo a substituição dos esquemas convencionais por antimicrobianos de segunda linha e, em muitos casos, a adoção de terapias combinadas para potencializar a eficácia do tratamento e contornar os mecanismos de resistência estabelecidos (Cattau et al., 2023).

Os principais mecanismos de resistência descritos anteriormente compõem um conjunto de fatores interdependentes que demandam uma análise integrada e aprofundada de múltiplos determinantes bacterianos. Estudos recentes destacam a importância de uma abordagem tripla para a compreensão da resistência antimicrobiana nas infecções cardíacas, contemplando a diversidade clonal, os fatores de virulência e os perfis de resistência aos antimicrobianos (Cranmer et al., 2024). A diversidade clonal reflete uma heterogeneidade genética e patogênica significativa, de modo que, mesmo em populações bacterianas clonais, observa-se variabilidade genética entre os microrganismos replicados, o que influencia diretamente o comportamento infeccioso e a resposta terapêutica (Cranmer et al., 2023; Reynolds et al., 2025).

Essa heterogeneidade ressalta a multiplicidade de microrganismos com características distintas coexistindo em um mesmo contexto clínico, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas, diante da ausência de tratamentos universalmente eficazes. Paralelamente, os mecanismos de colonização e de infecção apresentam diferenças relevantes nos processos patogênicos e nas respostas ao tratamento, em função da expressão variável de fatores de virulência, os quais modulam a interação patógeno–hospedeiro e impactam diretamente as decisões terapêuticas (Levitus et al., 2025; Hota et al., 2025).

Os fatores de patogenicidade contribuem de forma decisiva para a capacidade bacteriana de invasão, adesão tecidual e ativação de componentes do sistema imune do hospedeiro. Entre esses fatores, a produção de biofilmes constitui um dos eixos fisiopatológicos centrais da endocardite infecciosa (EI) (Mullally et al., 2024). Evidências demonstram que a formação de biofilmes é mais pronunciada entre cepas multirresistentes, o que se associa a maior tolerância



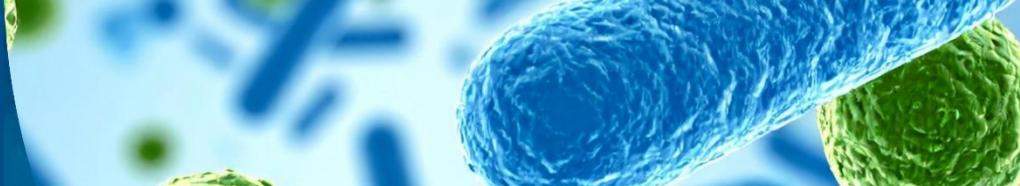
aos antimicrobianos comumente utilizados no tratamento das endocardites, dificultando a erradicação do agente infeccioso (Catteau et al., 2023; Funk et al., 2025; Hota et al., 2025).

A estrutura do biofilme, composta por uma matriz extracelular complexa formada por polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos extracelulares, estabelece uma barreira física que limita a penetração dos agentes antimicrobianos, além de favorecer a comunicação intercelular e a transferência horizontal de genes. Dessa forma, o biofilme não apenas confere proteção às bactérias frente às pressões terapêuticas, como também promove um microambiente propício à diversificação genética, à expressão ampliada de fatores de virulência e à rápida adaptação bacteriana em condições de estresse, contribuindo para a persistência e recorrência das infecções cardíacas (Mullally et al., 2024; Coombes et al., 2025).

Essa mesma estrutura é responsável pelo fenômeno de bacteremia persistente, no qual pacientes com infecções valvares, especialmente aquelas associadas a próteses ou a dispositivos intracardíacos, apresentam retardo na negativação das hemoculturas, mesmo quando submetidos a esquemas antimicrobianos em doses otimizadas (Diego-Yagüe et al., 2024). Dessa forma, o biofilme na endocardite infecciosa configura-se como um elemento central na tomada de decisão terapêutica, exigindo abordagens de manejo que considerem não apenas os perfis de suscetibilidade *in vitro*, mas também a propensão dos microrganismos ao comportamento biofilmógeno e à persistência infecciosa *in vivo* (Funk et al., 2025).

Entre as estratégias terapêuticas mais promissoras, a literatura tem destacado a associação entre daptomicina e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como a ceftarolina ou a nafcilina, especialmente em cenários de resistência antimicrobiana ou falha da terapia inicial (Cranmer et al., 2024; Kinamon et al., 2023). Modelos experimentais demonstraram que essas combinações promovem aumento da ligação da daptomicina à membrana bacteriana, além de redução das concentrações inibitórias mínimas, indicando potencial benefício clínico e relevância translacional dessas abordagens combinatórias. No contexto das infecções por *Enterococcus faecalis*, a associação entre ampicilina e ceftriaxona mantém eficácia terapêutica consolidada, enquanto a ceftarolina tem se mostrado uma alternativa funcional em isolados com níveis baixos a intermediários de resistência, ampliando o espectro de opções terapêuticas disponíveis (Grudlewska-Buda et al., 2023).

Contudo, a ausência de ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente terapias convencionais e estratégias combinadas constitui uma lacuna relevante, uma vez que, apesar dos avanços observados em modelos experimentais, a aplicação dessas abordagens na prática clínica ainda depende de evidências robustas que comprovem sua eficácia e segurança para os pacientes (Mullally et al., 2024). Nesse sentido, esses elementos delineiam um



panorama em constante evolução, no qual os avanços científicos coexistem com importantes lacunas relacionadas ao diagnóstico, ao manejo clínico e às estratégias de prevenção das infecções cardíacas associadas à resistência antimicrobiana (Hota et al., 2025). A integração desses aspectos estabelece um arcabouço analítico que amplia a compreensão do fenômeno e evidencia a elevada complexidade que permeia a resistência antimicrobiana no contexto das infecções cardíacas, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares e translacionais para seu enfrentamento (Hota et al., 2025).

## 5. CONCLUSÃO

As evidências reunidas no presente trabalho demonstram que as infecções cardíacas associadas à resistência antimicrobiana constituem um desafio crescente, complexo e multifatorial, com repercussões diretas na prática clínica, na vigilância epidemiológica e nas políticas de saúde pública. A predominância de cocos Gram-positivos, especialmente *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, reflete não apenas sua elevada capacidade adaptativa, mas também a intensa pressão seletiva exercida por ambientes hospitalares, procedimentos invasivos e uso recorrente de antimicrobianos.

Os mecanismos moleculares de resistência, associados à diversidade clonal, à expressão de fatores de virulência e à formação de biofilmes, explicam em grande parte a persistência infecciosa, a falha terapêutica e a piora do prognóstico observadas nesses pacientes. A presença de biofilmes, em particular, emerge como elemento central na fisiopatologia da endocardite infecciosa, influenciando decisões terapêuticas e frequentemente demandando intervenções cirúrgicas além do tratamento antimicrobiano.

Embora estratégias terapêuticas combinadas e abordagens farmacodinâmicas inovadoras demonstrem potencial promissor, permanece evidente a lacuna entre os avanços experimentais e sua validação clínica por meio de ensaios randomizados robustos. Ademais, a heterogeneidade geográfica dos padrões de resistência reforça a necessidade de vigilância contínua, programas de *stewardship* antimicrobiano e integração entre os níveis assistenciais.

Dessa forma, o enfrentamento da resistência antimicrobiana nas infecções cardíacas exige uma abordagem integrada e multidisciplinar, articulando microbiologia, epidemiologia, farmacologia clínica e políticas públicas. Investimentos em pesquisa translacional, diagnóstico precoce e estratégias preventivas são essenciais para reduzir a morbimortalidade associada e aprimorar o manejo dessas infecções em um cenário de resistência em constante evolução.



## REFERÊNCIAS

ANDRIJAŠEVIĆ, N.; et al. Tricuspid Valve Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Previously Healthy Young Man Without Intravenous Drug Use. *Cureus*, v. 15, n. 6, e-10298630, 2023. DOI: 10.3390/idr15030033

BUDEA, C. M. et al. Antimicrobial Resistance in Infective Endocarditis: Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, [s. l.], 2023. DOI: 10.3390/medicina59030457

CATTEAU, L.; IGLESIAS, Y. D.; TSUNEMOTO, H.; POGLIANO, J.; VAN BAMBEKE, F.; NIZET, V.; SAKOULAS, G. Nafcillin augmentation of daptomycin and cathelicidin LL-37 killing of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: foundations of successful therapy of endocarditis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 61, n. 6, p. 106758, jun. 2023. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106758.

COOMBES, Tyler; SPIRES, Zachary; PICKETT, Joshua; CHAHIN, Abdullah; FERLITA, Steve; SHORMAN, Mahmoud A. A comparison of mortality, readmissions, and outcomes in injection drug use-associated infective endocarditis caused by methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infectious Drug Resistance*, v. 18, p. 5711–5720, nov. 2025. DOI: 10.2147/IDR.S555739.

FUNK, Olivia Gladys; KHAN, Ruhma; SHAH, Zeel; CUSUMANO, Jaclyn A. Comparison of ceftriaxone versus ceftaroline in combination with ampicillin or penicillin against *Enterococcus faecalis*. *Microbiology Spectrum*, v. 13, n. 6, e02718-24, 2025. DOI: 10.1128/spectrum.02718-24.

GRUDLEWSKA-BUDA, K.; SKOWRON, K.; BAUZA-KASZEWSKA, J.; BUDZYŃSKA, A.; WIKTORCZYK-KAPISCHKE, N.; WILK, M.; WUJAK, M.; PALUSZAK, Z. Assessment of antibiotic resistance and biofilm formation of *Enterococcus* species isolated from different pig farm environments in Poland. *BMC Microbiology*, v. 23, n. 1, p. 89, 30 mar. 2023. DOI: 10.1186/s12866-023-02834-9.

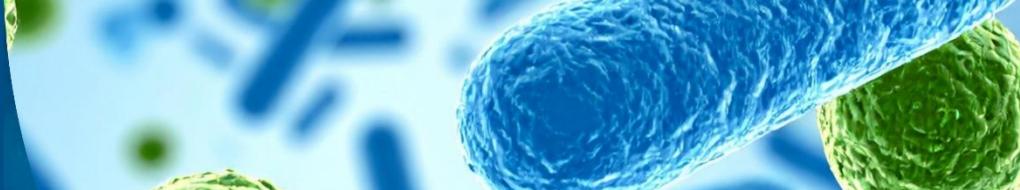
HOTA, S.; PATIL, S. R.; MANE, P. M. *Enterococcus*: Understanding Their Resistance Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Emerging Threats. *Cureus*, v. 17, n. 2, p. e79628, 25 fev. 2025. DOI: 10.7759/cureus.79628.

KINNAMON, T.; DAGHER, M.; PARK, L.; RUFFIN, F.; FOWLER, V. G. Jr.; MASKARINEC, S. A. Risk Factors and Outcomes of Hematogenous Vertebral Osteomyelitis in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, v. 77, n. 9, p. 1226-1233, 11 nov. 2023. DOI: 10.1093/cid/ciad377.

LEVITUS, M.; REWANE, A.; PERERA, T. Vancomycin-Resistant Enterococci. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025.

LU, Zhaoxiang; McINNES, Ross S.; ALLEN, Freya; GADAR, Kavita; van SCHAÍK, Willem. Resistance to last-resort antibiotics in enterococci. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 49, p. fuaf057, 2025. DOI: 10.1093/femsre/fuaf057.





MULLALLY, C. A.; FAHRIANI, M.; MOWLABUCCUS, S.; COOMBS, G. W. Non-faecium non-faecalis enterococci: a review of clinical manifestations, virulence factors, and antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 37, n. 2, e0012123, 2024. DOI: 10.1128/cmr.00121-23.

REYNOLDS, R.; MUSHTAQ, S.; HOPE, R.; HORNER, C.; CHAUDHRY, A.; ADKIN, R.; NSONWU, O.; ALLEN, M.; LONGSHAW, C.; PARCELL, B. J.; LIVERMORE, D. M. Antimicrobial resistance among Gram-positive agents of bacteraemia in the UK and Ireland: trends from 2001 to 2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 80, suppl. 4, p. iv22–iv35, 27 out. 2025. DOI: 10.1093/jac/dkaf249.



# CAPÍTULO 5

## EFETIVIDADE DE ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS NA REDUÇÃO DE PARASITOSES INTESTINAIS EM POPULAÇÕES INFANTIS

EFFECTIVENESS OF EDUCATIONAL STRATEGIES IN REDUCING INTESTINAL  
PARASITIC INFECTIONS IN CHILD POPULATIONS

 10.56161/sci.ed.20251223C5

### **Jorge Lorenzoni Rocha**

Graduando de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0007-2722-728X>

### **Bianca Magnelli Mangiavacchi**

Orientadora e Docente do Centro Universitário FAMESC - UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-9682-4869>

### **Hellen Cristina Ferrero Ricardo**

Graduanda de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-1182-0818>

### **Breno Souto Machado**

Graduando de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0008-5820-7262>

### **Luan Mendes Monsores**

Graduando de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0002-6269-1882>

### **Valentine Gameiro de Lacerda**

Graduanda de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC  
Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-7289-0186>

### **Maria Eduarda Gameiro Franzen**

Graduanda de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC





Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0004-9773-383X>

**Laura Pontes Machado**

Graduanda de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-4892-5648>

**Laiza Carlos Gomes**

Graduanda de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0008-0857-2632>

**Felipe Beiral da Silva**

Graduando de Medicina no Centro Universitário FAMESC – UniFAMESC

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-8124-2981>

**RESUMO**

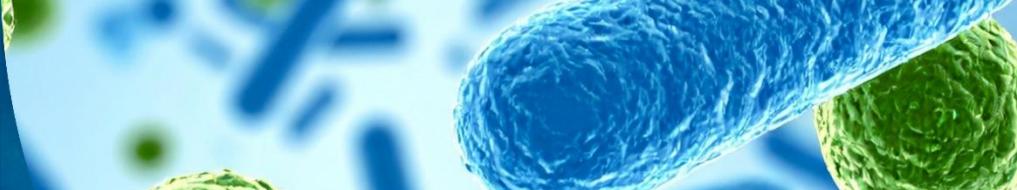
As parasitoses intestinais representam um grave problema de saúde pública global, afetando predominantemente crianças em idade escolar em regiões com saneamento básico precário. Essas infecções, causadas por helmintos e protozoários, comprometem o desenvolvimento físico e cognitivo, levando a desnutrição, anemia e baixo desempenho acadêmico. Nesse cenário, ações educativas em saúde surgem como estratégias cruciais para a prevenção e controle, promovendo mudanças comportamentais e melhores condições de vida. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de ações educativas na prevenção de parasitoses intestinais em crianças, utilizando uma abordagem epidemiológica e integrativa para subsidiar políticas públicas de saúde. Trata-se de um estudo baseado em fontes bibliográficas e documentos que abordam as doenças parasitárias intestinais, com atenção especial à saúde infantil e à negligência desse tema no contexto brasileiro. Diante a isso, a educação em saúde pode promover um aumento significativo no conhecimento das crianças e seus familiares sobre enteroparasitoses e práticas preventivas, bem como uma redução na prevalência dessas infecções após atividades realizadas com base na especificidade local, bem como almeja-se também uma mudança positiva nos hábitos de higiene e autocuidado. Os achados deste estudo poderão fortalecer a educação em saúde como ferramenta eficaz no combate a doenças negligenciadas, fornecendo dados essenciais para a implementação e aprimoramento de programas contínuos de conscientização e prevenção em escolas públicas e comunidades.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parasitoses intestinais; Educação em saúde; Saúde pública; Doenças negligenciadas; Saúde pediátrica.

**ABSTRACT**

Intestinal parasitoses constitute a significant global public health challenge, disproportionately affecting school-age children living in areas with inadequate sanitation. These infections, caused by helminths and protozoa, impair physical and cognitive development, leading to malnutrition, anemia, and poor academic performance. In this context, health education initiatives emerge as essential strategies for prevention and control, fostering behavioral changes and improved living conditions. This study aims to assess the effectiveness of educational interventions in preventing intestinal parasitoses among children, employing an epidemiological and integrative approach to inform public health policies. It is based on bibliographic sources and official documents addressing intestinal parasitic diseases, with





particular emphasis on child health and the historical neglect of this issue in Brazil. In light of this, health education can promote a significant increase in the knowledge of children and their families about enteroparasitoses and preventive practices, as well as a reduction in the prevalence of these infections after activities tailored to local needs. It also aims to foster a positive change in hygiene and self-care habits. The findings of this study may reinforce health education as an effective tool in addressing neglected diseases, providing essential evidence to support the implementation and enhancement of continuous awareness and prevention programs in public schools and community settings.

**KEYWORDS:** Intestinal parasitoses; Health education; Public health; Neglected diseases; Pediatric health.

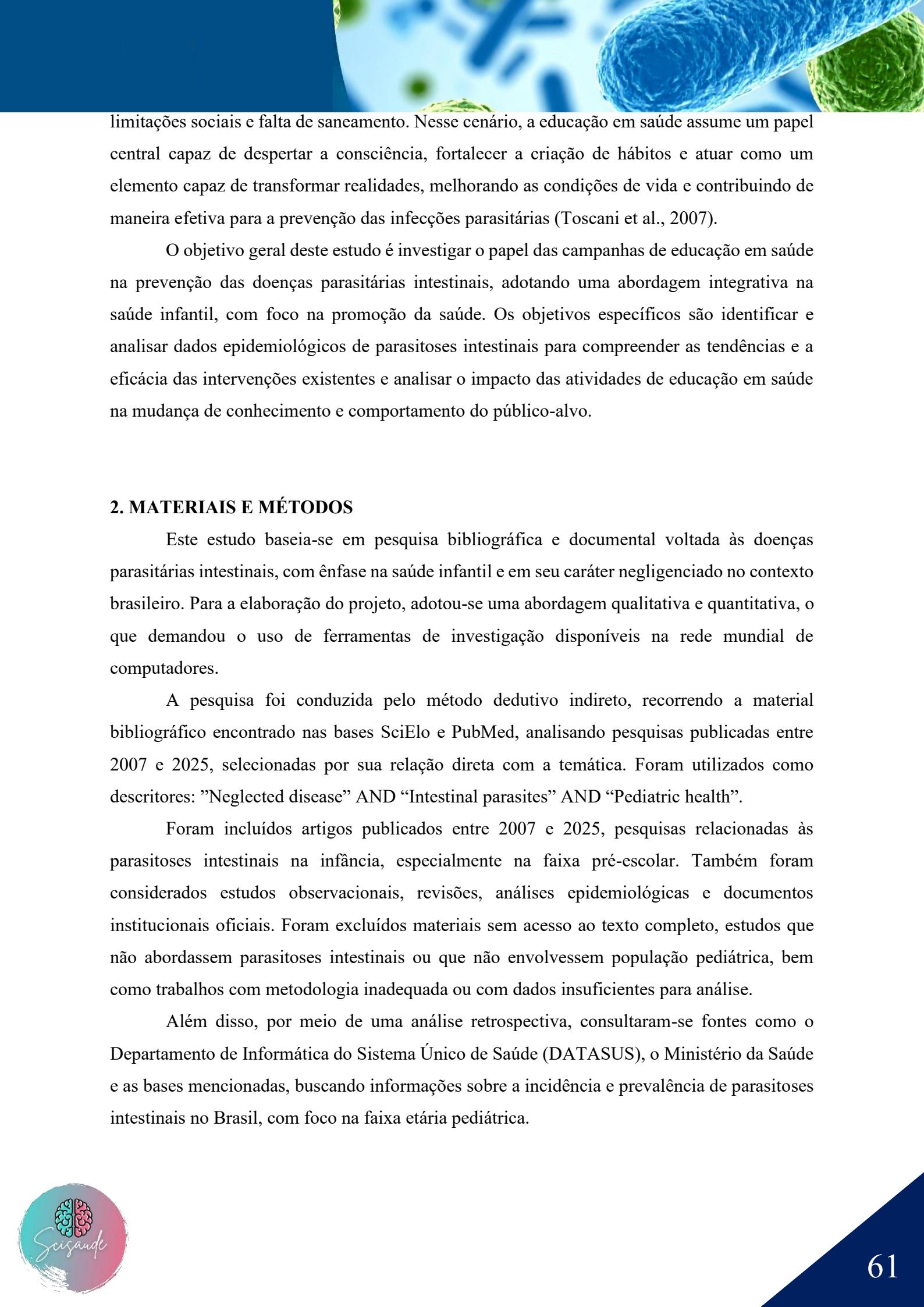
## 1. INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais representam um importante desafio em escala global, acometendo mais de 1,5 bilhão de pessoas. Esse cenário é preocupante, pois os indivíduos infectados podem apresentar não apenas sintomas gastrointestinais, mas também desnutrição, fraqueza e alterações no desenvolvimento dependendo da carga parasitária. Essas infecções configuram um problema de saúde pública especialmente relevante em regiões mais pobres, onde o acesso à infraestrutura sanitária é limitado (World Health Organization, 2023).

Essas doenças continuam frequentes em comunidades negligenciadas, onde há acesso limitado ao saneamento básico, instalações sanitárias inadequadas, contaminação fecal de água e alimentos e influências socioculturais diversas. Na infância, a prevalência dessas infecções é favorecida por fatores como hábitos de higiene ainda em desenvolvimento, comportamento exploratório característico da idade, imaturidade do sistema imunológico e condições socioeconômicas desfavoráveis (Belo, 2023).

Diante desse contexto, programas de educação em saúde surgem como uma estratégia essencial para reduzir a ocorrência das parasitoses intestinais. Medidas educativas voltadas à prevenção têm potencial para despertar interesse e estimular hábitos de higiene pessoal e ambiental que contribuem para a interrupção da transmissão desses parasitas. Além disso, tais ações permitem que a criança assuma um papel ativo nas práticas preventivas, difundindo o conhecimento adquirido entre familiares e membros da comunidade (Santana et al., 2022). Recursos lúdicos favorecem a interação social e proporcionam entretenimento, elementos importantes para manter o interesse e fortalecer o aprendizado de práticas preventivas.

A prevenção das parasitoses não beneficia apenas a criança que adoece, mas também sua família e toda a comunidade, pois reduz a circulação desses parasitas no ambiente e evita que o problema se repita de geração em geração, sobretudo em contextos marcados por



limitações sociais e falta de saneamento. Nesse cenário, a educação em saúde assume um papel central capaz de despertar a consciência, fortalecer a criação de hábitos e atuar como um elemento capaz de transformar realidades, melhorando as condições de vida e contribuindo de maneira efetiva para a prevenção das infecções parasitárias (Toscani et al., 2007).

O objetivo geral deste estudo é investigar o papel das campanhas de educação em saúde na prevenção das doenças parasitárias intestinais, adotando uma abordagem integrativa na saúde infantil, com foco na promoção da saúde. Os objetivos específicos são identificar e analisar dados epidemiológicos de parasitoses intestinais para compreender as tendências e a eficácia das intervenções existentes e analisar o impacto das atividades de educação em saúde na mudança de conhecimento e comportamento do público-alvo.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo baseia-se em pesquisa bibliográfica e documental voltada às doenças parasitárias intestinais, com ênfase na saúde infantil e em seu caráter negligenciado no contexto brasileiro. Para a elaboração do projeto, adotou-se uma abordagem qualitativa e quantitativa, o que demandou o uso de ferramentas de investigação disponíveis na rede mundial de computadores.

A pesquisa foi conduzida pelo método dedutivo indireto, recorrendo a material bibliográfico encontrado nas bases SciElo e PubMed, analisando pesquisas publicadas entre 2007 e 2025, selecionadas por sua relação direta com a temática. Foram utilizados como descritores: "Neglected disease" AND "Intestinal parasites" AND "Pediatric health".

Foram incluídos artigos publicados entre 2007 e 2025, pesquisas relacionadas às parasitoses intestinais na infância, especialmente na faixa pré-escolar. Também foram considerados estudos observacionais, revisões, análises epidemiológicas e documentos institucionais oficiais. Foram excluídos materiais sem acesso ao texto completo, estudos que não abordassem parasitoses intestinais ou que não envolvessem população pediátrica, bem como trabalhos com metodologia inadequada ou com dados insuficientes para análise.

Além disso, por meio de uma análise retrospectiva, consultaram-se fontes como o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o Ministério da Saúde e as bases mencionadas, buscando informações sobre a incidência e prevalência de parasitoses intestinais no Brasil, com foco na faixa etária pediátrica.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Campanhas voltadas à prevenção das parasitoses que acometem o trato gastrointestinal possuem grande relevância, uma vez que, segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, essas infecções podem atingir até 66% das crianças em idade escolar, ocasionando prejuízos significativos na nutrição, no crescimento e no desenvolvimento infantil. Além dos agravos físicos, as parasitoses afetam diretamente o desempenho escolar, contribuindo para dificuldades de aprendizagem, maior absenteísmo e menor rendimento cognitivo. Esses prejuízos podem repercutir ao longo de toda a vida escolar, ampliando vulnerabilidades sociais. Nessa etapa da vida, há maior suscetibilidade à exposição a parasitas, seja pelo comportamento exploratório típico — como levar objetos ou as mãos à boca —, seja pela imaturidade do sistema imunológico ou pela ausência de hábitos adequados de higiene. Assim, tais doenças podem repercutir não apenas na saúde atual, mas também no futuro desses indivíduos, influenciando sua produtividade e agravando as condições de pobreza.

As campanhas educativas constituem uma estratégia central para a promoção da saúde e prevenção de agravos, sobretudo em populações mais vulneráveis. Através da disseminação de informações acessíveis e adaptadas ao contexto local, essas iniciativas favorecem o desenvolvimento de práticas de higiene, alimentação adequada e autocuidado, reduzindo a exposição a riscos e fortalecendo a autonomia comunitária. Além disso, ampliam o conhecimento sobre doenças negligenciadas e outras condições prevalentes, estimulando mudanças comportamentais capazes de impactar diretamente a queda na incidência e a melhoria dos indicadores de saúde.

O ambiente escolar configura-se como um espaço privilegiado para intervenções educativas, pois reúne crianças em fase de formação de hábitos, possibilita ações contínuas e facilita a utilização de metodologias lúdicas, como jogos, histórias e dinâmicas interativas, que ampliam a retenção do conhecimento. Durante as atividades educativas, observa-se que as crianças se envolvem com facilidade quando o conteúdo é apresentado de forma simples e visual, o que favorece a compreensão. Muitas também relatam desconhecer diversas variáveis acerca do tema, mostrando o quanto essa abordagem preenche uma lacuna importante.

A análise dos fatores de exposição mostrou que a ocorrência dessas infecções na infância resulta de múltiplas determinantes. Entre elas destacam-se as condições socioeconômicas desfavoráveis, como a falta de saneamento básico, instalações sanitárias inadequadas e a contaminação fecal de água e alimentos. Soma-se a isso características próprias dessa etapa da vida, como o comportamento exploratório — que frequentemente leva a criança a levar as mãos à boca —, a imaturidade do sistema imunológico e a ausência de hábitos

consolidados de higiene, elementos que ampliam de forma significativa o risco de exposição e infecção por parasitas. Nesse cenário, as campanhas de educação em saúde destacam-se como uma estratégia essencial e de baixo custo para promover a saúde e prevenir as parasitoses intestinais, sobretudo em populações mais vulneráveis. A literatura evidencia que a oferta de informações claras e adaptadas ao contexto local favorece a adoção de hábitos de higiene pessoal e ambiental — como a lavagem das mãos e práticas de autocuidado — fundamentais para reduzir a exposição aos fatores de risco e fortalecer a autonomia comunitária. Além disso, recursos lúdicos são apontados como ferramentas eficazes para estimular o interesse, favorecer a interação social e facilitar o entretenimento, contribuindo para a consolidação e retenção do conhecimento.

Os dados epidemiológicos analisados, incluindo informações do DATASUS, ilustram a relevância do problema no país (Figura 1). Entre janeiro de 2020 e dezembro de 2024, foram registradas mais de 1 milhão de internações de crianças menores de 14 anos relacionadas a doenças infecciosas e parasitárias. Esse número evidencia a considerável carga imposta ao sistema de saúde e reforça a urgência de estratégias preventivas efetivas, especialmente em áreas de baixa renda, onde as parasitoses intestinais apresentam maior prevalência.

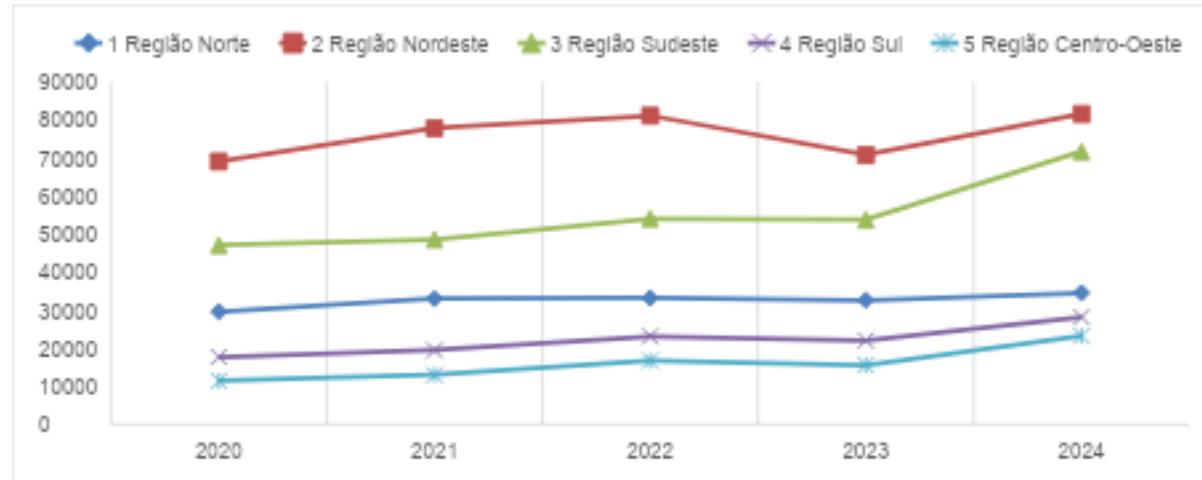
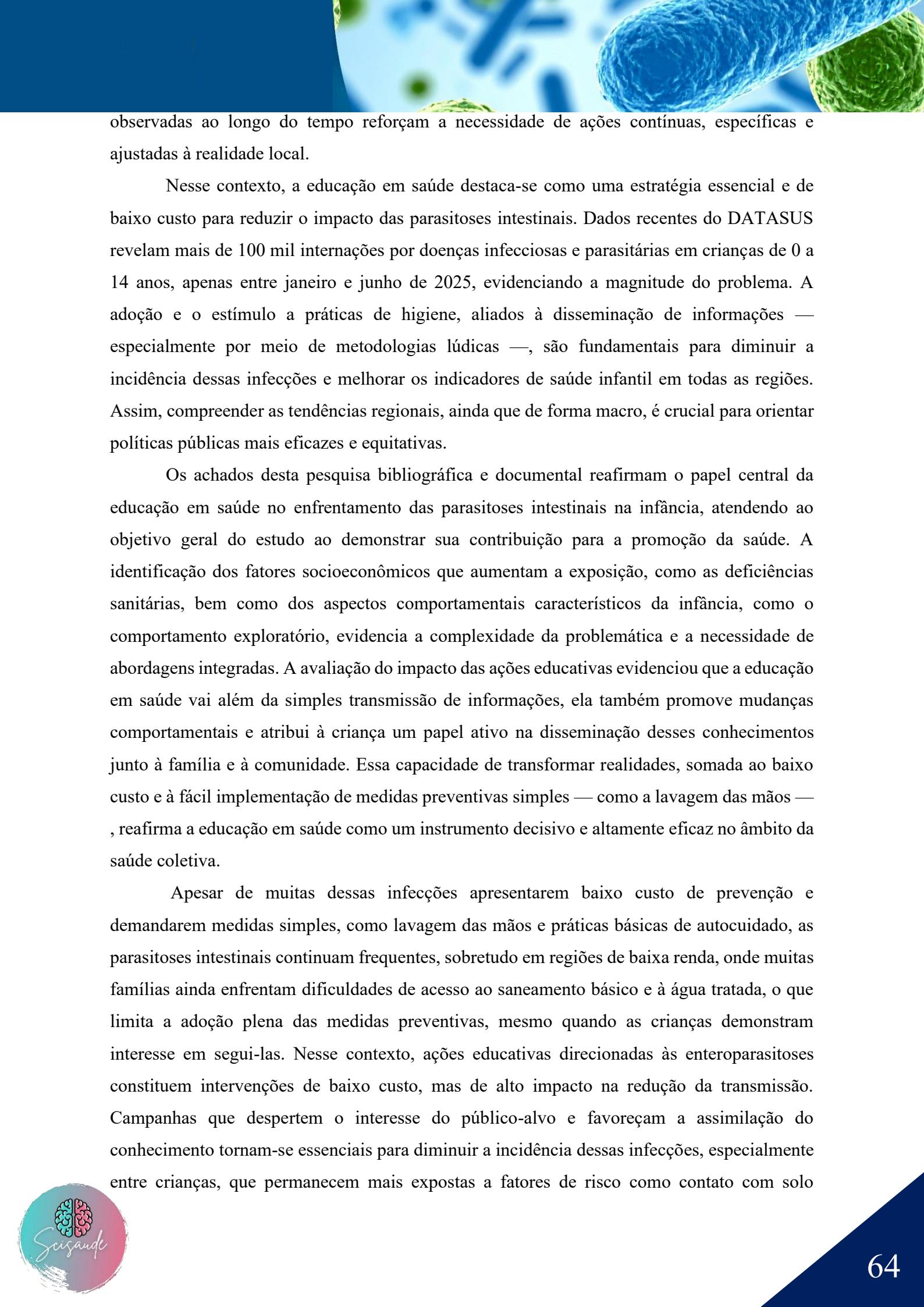


Figura 1: Dados de Morbidade Hospitalar do SUS: Internações por CID-10: I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias, em crianças de 0 a 14 anos de idade, Período:Jan/2020-Dez/2024, por local de internação. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

As dinâmicas regionais identificadas apresentam relevância significativa para a saúde pública. Regiões que enfrentam maiores limitações socioeconômicas — refletidas em indicadores como os analisados — tendem a registrar prevalência mais elevada de doenças parasitárias. A manutenção de valores expressivos em determinadas áreas e as variações

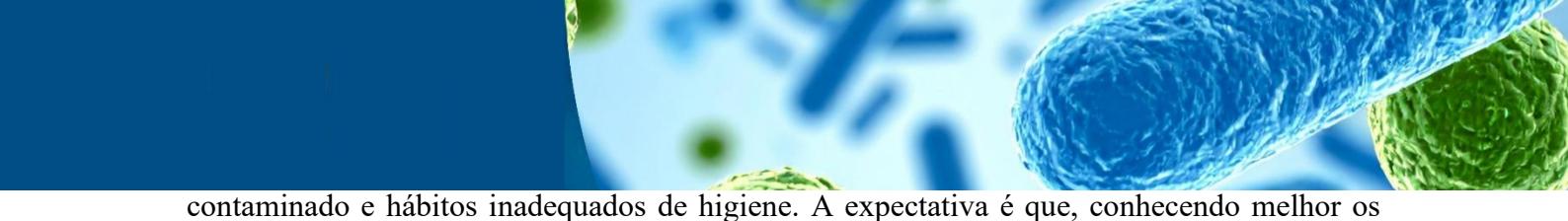


observadas ao longo do tempo reforçam a necessidade de ações contínuas, específicas e ajustadas à realidade local.

Nesse contexto, a educação em saúde destaca-se como uma estratégia essencial e de baixo custo para reduzir o impacto das parasitoses intestinais. Dados recentes do DATASUS revelam mais de 100 mil internações por doenças infecciosas e parasitárias em crianças de 0 a 14 anos, apenas entre janeiro e junho de 2025, evidenciando a magnitude do problema. A adoção e o estímulo a práticas de higiene, aliados à disseminação de informações — especialmente por meio de metodologias lúdicas —, são fundamentais para diminuir a incidência dessas infecções e melhorar os indicadores de saúde infantil em todas as regiões. Assim, compreender as tendências regionais, ainda que de forma macro, é crucial para orientar políticas públicas mais eficazes e equitativas.

Os achados desta pesquisa bibliográfica e documental reafirmam o papel central da educação em saúde no enfrentamento das parasitoses intestinais na infância, atendendo ao objetivo geral do estudo ao demonstrar sua contribuição para a promoção da saúde. A identificação dos fatores socioeconômicos que aumentam a exposição, como as deficiências sanitárias, bem como dos aspectos comportamentais característicos da infância, como o comportamento exploratório, evidencia a complexidade da problemática e a necessidade de abordagens integradas. A avaliação do impacto das ações educativas evidenciou que a educação em saúde vai além da simples transmissão de informações, ela também promove mudanças comportamentais e atribui à criança um papel ativo na disseminação desses conhecimentos junto à família e à comunidade. Essa capacidade de transformar realidades, somada ao baixo custo e à fácil implementação de medidas preventivas simples — como a lavagem das mãos —, reafirma a educação em saúde como um instrumento decisivo e altamente eficaz no âmbito da saúde coletiva.

Apesar de muitas dessas infecções apresentarem baixo custo de prevenção e demandarem medidas simples, como lavagem das mãos e práticas básicas de autocuidado, as parasitoses intestinais continuam frequentes, sobretudo em regiões de baixa renda, onde muitas famílias ainda enfrentam dificuldades de acesso ao saneamento básico e à água tratada, o que limita a adoção plena das medidas preventivas, mesmo quando as crianças demonstram interesse em segui-las. Nesse contexto, ações educativas direcionadas às enteroparasitoses constituem intervenções de baixo custo, mas de alto impacto na redução da transmissão. Campanhas que despertem o interesse do público-alvo e favoreçam a assimilação do conhecimento tornam-se essenciais para diminuir a incidência dessas infecções, especialmente entre crianças, que permanecem mais expostas a fatores de risco como contato com solo



contaminado e hábitos inadequados de higiene. A expectativa é que, conhecendo melhor os modos de transmissão e as formas de prevenção, as crianças passem a adotar hábitos mais seguros e ajudem a reduzir a propagação dos parasitas no ambiente em que estão inseridas.

Embora os dados epidemiológicos do DATASUS ilustrem a relevância do problema, a ausência de dados mais detalhados sobre a incidência e prevalência específicas de parasitos intestinais na infância em algumas bases de dados públicas pode ser uma limitação para uma análise mais aprofundada das tendências e da eficácia das intervenções em nível nacional. Contudo, a literatura revisada é unânime em apontar a educação em saúde como um caminho promissor para reduzir a transmissão dessas infecções, especialmente em crianças, que são mais expostas a fatores de risco como contato com solo contaminado e hábitos inadequados de higiene.

Assim, a educação em saúde consolida-se como uma ferramenta preventiva indispensável na saúde coletiva, pois fortalece práticas de promoção e prevenção, estimula a reflexão das crianças sobre o autocuidado e favorece a transmissão desses conhecimentos para suas famílias e comunidades, ampliando seu alcance e impacto.

#### 4. CONCLUSÃO

Evidencia-se, portanto, que trabalhar temas de prevenção com crianças é uma das formas mais eficazes de enfrentar as parasitos intestinais. Quando elas compreendem de maneira clara como as infecções acontecem e quais cuidados devem adotar no dia a dia, torna-se mais fácil interromper os ciclos de transmissão presentes nas comunidades.

Ações educativas bem estruturadas também estimulam a participação ativa das crianças no cuidado com a própria saúde, promovendo não apenas a proteção individual, mas a disseminação do conhecimento entre familiares e pessoas próximas. Dessa forma, amplia-se o alcance das práticas preventivas e fortalece-se a promoção da saúde no ambiente social.

Conclui-se que iniciativas educativas contínuas, integradas ao contexto escolar e social, têm potencial para reduzir a ocorrência de parasitos, melhorar indicadores de saúde e diminuir custos futuros com tratamentos, reforçando a importância de manter programas educativos como parte permanente das estratégias de saúde pública, especialmente em regiões onde as condições sanitárias ainda são um desafio. Assim, a educação em saúde deve ser mantida como estratégia permanente das políticas públicas, especialmente em áreas com vulnerabilidade sanitária, contribuindo para uma infância mais saudável.



## REFERÊNCIAS

BELO, V. S. et al. Fatores associados à ocorrência de parasitos intestinais em uma população de crianças e adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 30, n. 2, p. 195–201, jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 3 dez. 2025.

KOPKE, A. N. et al. Parasitos intestinais e sua relação com a vulnerabilidade social. *Asclepius International Journal of Scientific Health Science*, São José dos Pinhais, v. 4, n. 7, p. 237–245, 2025. DOI: 10.70779/aijshs.v4i7.219.

LIMA, J. P. et al. A educação em saúde e o uso das TIC na prevenção de doenças negligenciadas e helmínticas. In: *CONGRESSO INTERNACIONAL DE TECNOLOGIA NA EDUCAÇÃO*, 14., 2016, Recife. Anais [...]. Recife: [s. n.], 2016.

MUNARETO, D. da S.; LIMA, A. P. S. de; ZARDETO-SABEC, G.; VIEIRA, S. L. V. Parasitos em crianças na fase pré-escolar no Brasil: revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, e1910111195, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11195>

SANTANA, J. J. de; CAMPOS, J. V.; CAVALCANTI, D. R. Educação em saúde sobre parasitos intestinais com escolares dos anos iniciais do ensino fundamental: um relato de experiência. *Revista Educação Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 29, 9 ago. 2022.

SÁ-SILVA, Jackson Ronie; PORTO, Maria José Fernandes; SOUSA, Carlos Erick Brito de; ALMEIDA, Fernando Vinícius Pereira de. Escola, educação em saúde e representações sociais: problematizando as parasitos intestinais. *Pesquisa em Foco*, São Luís, v. 18, n. 1, 2010. DOI: 10.18817/pef.v18i1.325. Disponível em: [https://www.ppg.revistas.uema.br/index.php/PESQUISA\\_EM\\_FOCO/article/view/325](https://www.ppg.revistas.uema.br/index.php/PESQUISA_EM_FOCO/article/view/325). Acesso em: 11 dez. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Parasitos intestinais. Departamento Científico de Gastroenterologia, jun. 2023. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/pediatria-para-familias1/doencas/parasitos-intestinais/>. Acesso em: 7 dez. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. SBP divulga documento sobre parasitos intestinais. 2023. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-divulga-documento-sobre-parasitos-intestinais/>. Acesso em: 3 dez. 2025.

TOSCANI, N. V. et al. Desenvolvimento e análise de jogo educativo para crianças visando à prevenção de doenças parasitológicas. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*, v. 11, n. 22, p. 281–294, maio de 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Soil-transmitted helminth infections. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Acesso em: 3 dez. 2025.



# CAPÍTULO 6

## VÍRUS EPSTEIN–BARR COMO ELO ENTRE INFECÇÃO PELO HIV E NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EPSTEIN–BARR VIRUS AS A LINK BETWEEN HIV INFECTION AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS

 10.56161/sci.ed.20251223C6

### **Heloísa Mari Cvilikas**

Graduando do Curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais - FAPI  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7346-3392>

### **Guilherme de Andrade Braz Fronchetti**

Graduando do Curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais - FAPI  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3934-9216>

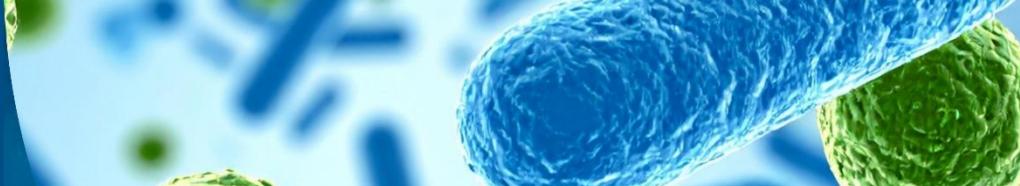
### **Rafael Shinji Akiyama Kitamura**

Professor Assistente dos cursos das áreas da Saúde no Centro Universitário de Pinhais - FAPI  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1925-3003>

### **RESUMO**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) promove desregulação do sistema imune, favorecendo infecções virais oportunistas e criando ambiente permissivo à oncogênese. Dentre esses agentes, o vírus Epstein–Barr (EBV) destaca-se pelo seu reconhecido potencial oncogênico, especialmente em indivíduos imunossuprimidos. No sistema nervoso central (SNC), essa interação assume relevância clínica expressiva, uma vez que a sobreposição entre processos infecciosos e neoplásicos dificulta o diagnóstico, o manejo terapêutico e impacta negativamente a sobrevida dos pacientes. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa, as evidências científicas que descrevem a associação entre a infecção pelo HIV, a atuação do EBV e o desenvolvimento de neoplasias do SNC. A busca foi realizada na base PubMed, utilizando descritores relacionados à infecção pelo HIV, EBV e tumores do SNC. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 17 estudos foram selecionados para análise qualitativa. Os resultados demonstram associação consistente entre imunossupressão induzida pelo HIV, falha da vigilância imune específica contra o EBV e o desenvolvimento de neoplasias, sobretudo o linfoma primário do sistema nervoso central. Além desse subtipo, foram descritas neoplasias raras, como linfomas plasmablásticos e tumores de músculo liso associados ao EBV, reforçando a diversidade de





manifestações oncológicas nesse contexto. Evidências imunopatogênicas indicam que a oncogênese não depende exclusivamente do grau de depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, mas também da perda funcional da resposta imune específica ao EBV. Adicionalmente, aspectos diagnósticos como a detecção de DNA do EBV no líquido cefalorraquidiano e a identificação de transcritos virais em tecido tumoral emergem como ferramentas auxiliares relevantes, embora demandem interpretação clínica integrada. Assim, os achados reforçam a necessidade de abordagem multidisciplinar e vigilância clínica contínua em indivíduos vivendo com HIV, visando o diagnóstico precoce e o manejo adequado das neoplasias do SNC associadas a infecções virais oportunistas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunossupressão, Linfomagênese, Vigilância imune, Infecções oportunistas, Biomarcadores virais

## ABSTRACT

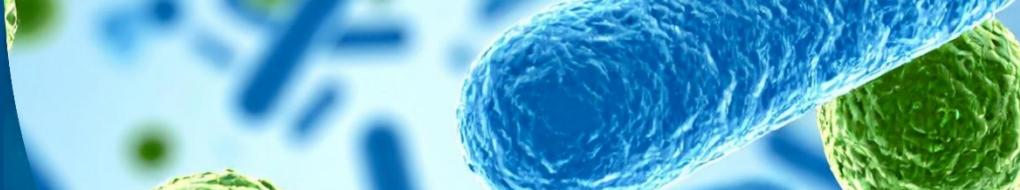
Human immunodeficiency virus (HIV) infection induces immune dysregulation, favoring the persistence of opportunistic viral infections and creating a permissive environment for oncogenesis. Among these agents, Epstein–Barr virus (EBV) stands out due to its well-established oncogenic potential, particularly in immunocompromised individuals. In the central nervous system (CNS), this interaction acquires major clinical relevance, as the overlap between infectious and neoplastic processes complicates diagnosis, therapeutic decision-making, and negatively affects patient survival. This work aimed to analyze, through an integrative literature review, the scientific evidence describing the association between HIV infection, EBV activity, and the development of CNS neoplasms. The search was conducted in the PubMed database using controlled descriptors related to HIV infection, EBV, and CNS tumors. After applying inclusion and exclusion criteria, 17 studies were selected for qualitative analysis. The findings reveal a consistent association between HIV-induced immunosuppression, impairment of EBV-specific immune surveillance, and the development of neoplasms, particularly primary central nervous system lymphoma. In addition to this subtype, rare tumors such as plasmablastic lymphoma and EBV-associated smooth muscle tumors were reported, highlighting the heterogeneity of oncological manifestations in this setting. Immunopathogenic evidence indicates that oncogenesis is not exclusively dependent on the degree of CD4<sup>+</sup> T-cell depletion, but also on the functional loss of EBV-specific immune responses. Furthermore, diagnostic aspects such as the detection of EBV DNA in cerebrospinal fluid and the identification of viral transcripts in tumor tissue emerge as relevant auxiliary tools, although they require careful clinical interpretation. Overall, these findings underscore the need for a multidisciplinary approach and continuous clinical surveillance in people living with HIV, aiming at early diagnosis and appropriate management of CNS neoplasms associated with opportunistic viral infections.

**KEYWORDS:** Immune dysfunction, Lymphoid malignancies, Viral oncogenesis, Opportunistic infections, Diagnostic biomarkers.

## 1. INTRODUÇÃO

A imunossupressão torna o organismo mais suscetível a infecções e neoplasias, podendo ser classificada como adquirida ou iatrogênica. A forma adquirida ocorre em decorrência da exposição do indivíduo, ao longo da vida, a fatores indutores, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Gasser et al., 2007). Nesse contexto, o principal mecanismo



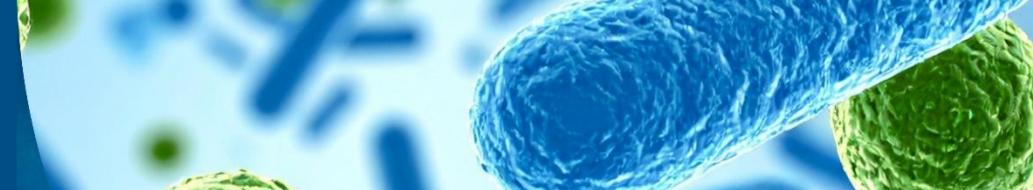


fisiopatológico envolve a depleção progressiva de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, tanto na circulação periférica quanto nos tecidos linfoides, comprometendo a resposta imune adaptativa (Gandhi et al., 2021). Essa condição favorece o surgimento de infecções oportunistas e cria um ambiente permissivo para processos oncogênicos, incluindo o desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias malignas (Alfalahi et al., 2024). Por sua vez, a imunossupressão iatrogênica resulta da administração deliberada de terapias imunossupressoras, amplamente empregadas em contextos clínicos específicos, como no transplante de órgãos sólidos (Gasser et al., 2007). Nesses casos, tais terapias são fundamentais para prevenir a rejeição imunológica do enxerto e garantir sua funcionalidade a longo prazo. Entretanto, a supressão prolongada da vigilância imunológica pode culminar no desenvolvimento de desordens linfoproliferativas associadas ao transplante, conhecidas como *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder* (PTLD), caracterizadas por um risco aumentado de linfomas secundários à imunossupressão crônica (Ergisi et al., 2024).

Nesse contexto, destaca-se o exemplo do vírus Epstein–Barr (EBV), cuja infecção é normalmente controlada por uma resposta imune mediada predominantemente por linfócitos T (Bibas; Antinori, 2009). Em condições de imunossupressão, como observado em casos de PTLD, ocorre comprometimento funcional dessas células, permitindo que o tropismo do EBV por linfócitos B se manifeste de forma desregulada. Como consequência, os linfócitos B infectados podem entrar em estado de latência viral, caracterizado pela expressão de proteínas virais específicas, ou sofrer processos de imortalização celular, aumentando o risco de transformação neoplásica.

Sob essa perspectiva, torna-se evidente que a imunossupressão favorece não apenas o surgimento de infecções oportunistas, mas também o desenvolvimento de neoplasias, em decorrência da perda da vigilância imunológica e da consequente transformação maligna de diferentes tipos celulares (Gandhi et al., 2021). Em populações específicas, esse cenário adquire relevância clínica expressiva, uma vez que determinados agentes infecciosos apresentam distribuição geográfica definida, associada a fatores ambientais, socioeconômicos e perfis de risco bem caracterizados (Ergisi et al., 2024). Dessa forma, tais enfermidades possuem potencial não apenas para se disseminar em comunidades vulneráveis, mas também para desencadear processos neoplásicos e contribuir para o aumento da incidência de câncer nas populações acometidas.

No panorama geral da associação entre neoplasias e infecção pelo HIV, é fundamental distinguir as neoplasias definidoras de AIDS daquelas não definidoras (Gasser et al., 2007). As primeiras correspondem a entidades cuja presença em indivíduos HIV positivos caracteriza o



estágio de AIDS, enquanto as segundas, embora mais frequentes em indivíduos imunossuprimidos, não são suficientes, isoladamente, para esse diagnóstico diagnóstico (Yanagisawa et al., 2013). Nesse contexto, destaca-se o linfoma primário do sistema nervoso central (*Primary Central Nervous System Lymphoma* – PCNSL), uma neoplasia definidora de AIDS e particularmente prevalente entre portadores de HIV, sobretudo em estágios avançados de imunossupressão (Gasser et al., 2007).

As neoplasias do sistema nervoso central, incluindo o PCNSL, compartilham características relevantes, para além de sua estreita relação com a imunossupressão, como a associação frequente com infecções pelos vírus Epstein–Barr (EBV) e HIV, bem como a complexidade do diagnóstico diferencial frente a infecções oportunistas do SNC (Fallo et al., 2004). Dessa forma, a interação entre infecção pelo HIV, cooperação viral e comprometimento da vigilância imunológica cria um ambiente propício à oncogênese (Bibas e Antinori, 2009). Nesse cenário, o câncer configura-se não apenas como uma complicação clínica de grande relevância, mas também como um fator determinante para o aumento da morbimortalidade em populações afetadas pelas condições supracitadas.

O sistema nervoso central (SNC), em particular, torna-se um sítio altamente vulnerável em contextos de imunossupressão, sobretudo em decorrência da depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> circulantes (Fellner et al., 2007). Essa condição compromete a vigilância imunológica local e aumenta a suscetibilidade a infecções, além de estar associada a alterações na integridade da barreira hematoencefálica (BHE), as quais podem ser agravadas tanto pela infecção pelo HIV quanto pela exposição prolongada a terapias imunossupressoras (Yanagisawa, 2013).

Em contraste, estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos HIV positivos apresentam um risco significativamente aumentado, estimado entre 60 e 100 vezes, de desenvolver linfomas malignos, especialmente em decorrência do estresse imunológico crônico e da persistente ativação inflamatória associada à infecção (Costa et al., 2006). Ademais, ao se considerar a interação entre o vírus Epstein–Barr (EBV) e pacientes em terapia antirretroviral para o HIV, observa-se que a replicação do EBV pode ocorrer nos tecidos linfáticos periféricos, independentemente da presença direta do linfoma. Esse fenômeno reforça a complexidade da dinâmica viral nesses indivíduos e evidencia o caráter emergente e multifatorial da oncogênese associada à imunossupressão (Yanagisawa, 2013).

Ao abordar o diagnóstico, bem como a relevância clínica e científica do tema, torna-se crucial esclarecer aspectos fundamentais, tais como a distinção diagnóstica entre processos neoplásicos e infecciosos, suas implicações terapêuticas, o impacto sobre a sobrevida dos pacientes e a necessidade de uma abordagem integrada entre as áreas da neurologia, oncologia

e infectologia. Esses elementos serão aprofundados ao longo desta revisão integrativa, uma vez que sua adequada compreensão é essencial para evitar desfechos clínicos equivocados e para promover uma prática clínica mais eficiente, proativa e orientada ao diagnóstico precoce e à implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo principal discutir a associação entre a infecção pelo HIV, o papel do vírus Epstein–Barr (EBV) e o desenvolvimento de neoplasias do sistema nervoso central, com ênfase nos aspectos clínicos, patogênicos e diagnósticos envolvidos nesse processo.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão integrativa foi conduzida a partir da seguinte pergunta norteadora: quais evidências científicas descrevem a associação entre a infecção pelo HIV, infecções virais oportunistas, como o vírus Epstein–Barr (EBV), e o desenvolvimento de neoplasias do sistema nervoso central?

Para responder a essa questão, foi realizada uma busca sistematizada na base de dados PubMed, utilizando-se os seguintes descritores e operadores booleanos: ("HIV Infections" OR HIV) AND ("Epstein-Barr Virus" OR "Epstein-Barr Virus Infections" OR EBV) AND ("Central Nervous System Neoplasms" OR "Primary Central Nervous System Lymphoma" OR "Brain Neoplasms"). A estratégia de busca inicial resultou na identificação de 141 artigos.

Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, contemplando estudos publicados nos últimos 20 anos e disponíveis em acesso livre. Após essa etapa, permaneceram 39 artigos elegíveis. Posteriormente, realizou-se a triagem dos estudos por meio do software Rayyan®, com base na leitura de títulos e resumos e em conformidade com a pergunta norteadora da revisão. Ao final desse processo, 17 artigos foram selecionados para a avaliação qualitativa e síntese dos conteúdos.

## 3. RESULTADOS

A análise dos 17 artigos incluídos nesta revisão integrativa evidencia uma associação consistente entre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a reativação ou persistência de infecções virais oportunistas, com destaque para o vírus Epstein–Barr, e o desenvolvimento de neoplasias do sistema nervoso central (SNC). As evidências disponíveis são predominantemente oriundas de relatos e séries de casos clínicos, estudos observacionais, pesquisas translacionais e revisões narrativas e sistemáticas, refletindo a raridade dessas neoplasias e a complexidade clínica que envolve indivíduos imunossuprimidos (Quadro 1).



Os estudos analisados abrangem diferentes contextos geográficos e populacionais, incluindo adultos e crianças vivendo com HIV/AIDS, reforçando a relevância global do tema. Em conjunto, os dados indicam que o SNC representa um sítio particularmente vulnerável à interação entre imunossupressão, infecções virais oportunistas e transformação neoplásica.

Dentre as neoplasias do SNC descritas nos artigos incluídos, o linfoma primário do sistema nervoso central destaca-se como a entidade mais frequentemente associada à infecção pelo HIV. Trata-se de uma neoplasia agressiva, cuja incidência é significativamente maior em indivíduos com imunossupressão avançada. Além desse tipo tumoral, os estudos também relatam linfoma plasmablastico do SNC e tumores raros, como o tumor de músculo liso associado ao vírus Epstein–Barr. A presença dessas neoplasias em pacientes vivendo com HIV demonstra que a imunodeficiência não apenas aumenta a suscetibilidade a infecções oportunistas, mas também cria um ambiente permissivo para a emergência de tumores associados a agentes virais oncogênicos.

**Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos sobre a relação entre o vírus Epstein–Barr (EBV), HIV e neoplasias do sistema nervoso central (SNC)**

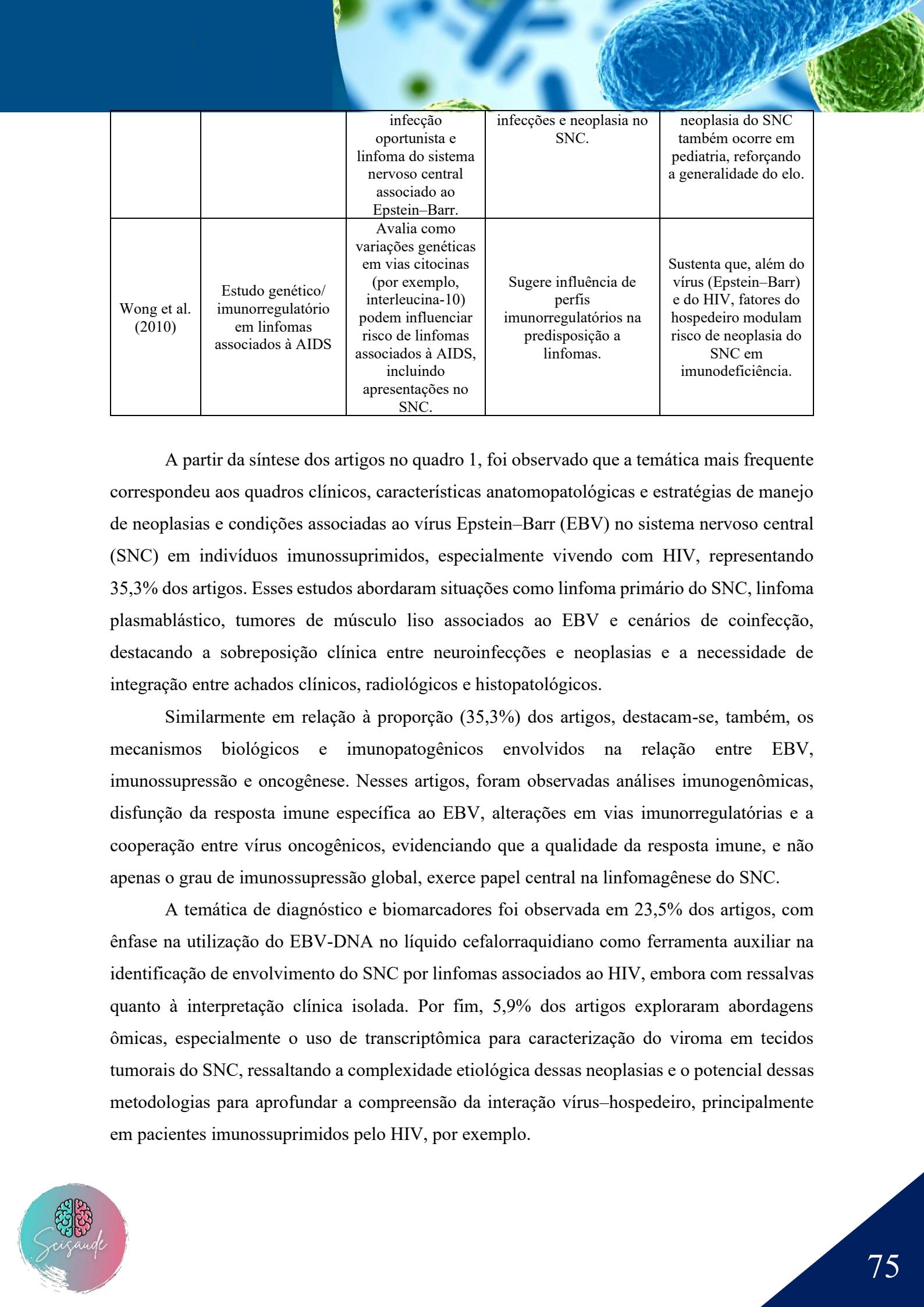
Autor	Tipo de estudo / cenário	Associação entre HIV–infecção viral oportunista–neoplasia do SNC	Principais resultados	Relação com a pergunta norteadora
Baron et al. (2024)	Estudo translacional/ imunogenômico em linfomas associados à imunodeficiência	Avalia como a presença do vírus Epstein–Barr no tumor se relaciona com perfis imunológicos/ moleculares de linfomas em contextos de imunossupressão (inclui cenários relevantes para HIV).	O status do Epstein–Barr no tumor foi determinante para padrões imunológicos distintos; sugere vias de escape imune e potenciais alvos terapêuticos.	Sustenta que a imunossupressão (como no HIV) favorece neoplasias nas quais o Epstein–Barr atua como fator biológico estruturante.
Wang et al. (2022)	Revisão narrativa; foco em diagnóstico do sistema nervoso central em pessoas vivendo com HIV	Discute a utilidade de detectar material genético do Epstein–Barr no líquido cefalorraquidiano como indicador de linfoma do SNC em pacientes com HIV.	Aponta melhor desempenho do Epstein–Barr no líquor para apoiar suspeita de linfoma do sistema nervoso central, com limitações fora desse contexto.	Contribui com evidência diagnóstica da conexão HIV– Epstein–Barr–linfoma do sistema nervoso central.
Bibas & Antinori (2009)	Revisão narrativa sobre linfomas associados ao HIV	Reúne evidências de que a imunossupressão pelo HIV aumenta o risco de	Sintetiza mecanismos de latência viral, ativação crônica e falha de vigilância imune como base para linfomagênese.	Fornece base conceitual: HIV cria ambiente permissivo para reativação do Epstein–Barr e

		linfomas, frequentemente ligados ao Epstein–Barr.		transformação neoplásica.
Fellner et al. (2007)	Estudo observacional; carga viral do Epstein–Barr em diferentes fases da infecção pelo HIV	Explora se maior presença/carga do Epstein–Barr em compartimentos sanguíneos se relaciona ao risco de linfoma no sistema nervoso central em pessoas com HIV avançado.	Indica variações de carga viral conforme estágio e associações com linfoma cerebral em subgrupos.	Apoia a ideia de que reativação/replicação do Epstein–Barr em HIV avançado se relaciona ao surgimento de neoplasias do sistema nervoso central.
Lau et al. (2021)	Revisão sistemática de casos clínicos; tumor de músculo liso associado ao Epstein–Barr com acometimento do sistema nervoso central	Relaciona imunossupressão (incluindo HIV) à ocorrência de tumores raros no sistema nervoso central causados/associados ao Epstein–Barr.	Resume apresentação clínica, abordagem cirúrgica e desfechos; discute papel do controle da imunossupressão.	Mostra que, além de linfomas, o Epstein–Barr em HIV pode se associar a neoplasias raras do sistema nervoso central (tumor de músculo liso).
Alfalahi et al. (2024)	Relato de caso com correlação radiológica e patológica	Exemplifica tumor cerebral de músculo liso associado ao Epstein–Barr em contexto de imunossupressão.	Descreve achados de imagem e confirmação patológica de tumor relacionado ao Epstein–Barr.	Ilustra clinicamente a via HIV/ imunossupressão → reativação do Epstein–Barr → neoplasia no sistema nervoso central’.
da Silva et al. (2011)	Revisão narrativa sobre cooperação entre vírus (HIV e vírus oncovírus)	Discute como o HIV favorece a ação de vírus oportunistas/oncovírus (como Epstein–Barr) ao reduzir vigilância imune e aumentar inflamação/ativação.	Propõe mecanismos de cooperação viral e transformação celular em imunodeficiência.	Apoia biologicamente o “elo” entre HIV e neoplasias mediadas por vírus oportunistas.
Ambinder et al. (2010)	Revisão narrativa sobre biomarcadores de câncer em pessoas vivendo com HIV	Aborda marcadores virais e imunológicos úteis para estratificar risco e apoiar diagnóstico de neoplasias associadas a vírus (inclui Epstein–Barr).	Sintetiza avanços e limitações de biomarcadores em HIV para vigilância oncológica.	Contribui para o argumento de que biomarcadores virais (ex.: Epstein–Barr) ajudam a mapear risco/diagnóstico de neoplasias em HIV, inclusive no sistema nervoso central.
Gandhi et al. (2021)	Estudo translacional; linfoma primário do sistema nervoso central associado ao Epstein–Barr em imunossupressão	Caracteriza este linfoma como entidade imunobiológica distinta em ambientes de imunossupressão (relevante para HIV).	Demonstra diferenças imunológicas/moleculares em comparação a outros subtipos.	Reforça que, em imunodeficiência (como HIV), o Epstein–Barr está ligado a um subtipo particular de linfoma do sistema nervoso central.



Rhoades et al. (2019)	Relato de caso; neoplasia agressiva no sistema nervoso central em paciente com HIV	Demonstra, na prática clínica, como a imunossupressão pelo HIV se associa a neoplasias raras do sistema nervoso central; discute relação com vírus oportunistas no contexto.	Descreve diagnóstico histopatológico e dificuldade de diferenciação com infecções oportunistas.	Sustenta o ponto-chave do capítulo: em HIV, lesões do sistema nervoso central podem ser neoplásicas e frequentemente coexistem com infecções oportunistas.
Costa et al. (2006)	Série de casos (autópsias) de linfoma primário do sistema nervoso central em contexto de AIDS	Evidencia a associação entre AIDS, vírus Epstein–Barr e linfoma do sistema nervoso central por caracterização neuropatológica.	Mostra padrão anatomo-patológico e relação frequente com Epstein–Barr em casos ligados à AIDS.	Fornece evidência clássica da cadeia: HIV avançado → reativação do Epstein–Barr → linfoma do sistema nervoso central.
Borges et al. (2018)	Relato de caso; neuroinfecção viral e posterior neoplasia do sistema nervoso central	Mostra sobreposição temporal/diagnóstica entre infecções virais oportunistas no sistema nervoso central e desenvolvimento de linfoma associado ao Epstein–Barr em HIV.	Evolução clínica com necessidade de reavaliação diagnóstica para diferenciar infecção de neoplasia.	Sustenta o raciocínio clínico do capítulo: em HIV, sintomas do SNC podem começar como infecção oportunista e evoluir/ocultar neoplasia.
Gasser et al. (2007)	Estudo caso-controle/imunológico	Avalia falha de resposta imune específica contra o Epstein–Barr em pessoas com HIV que desenvolvem linfoma do sistema nervoso central.	Identifica ausência/baixa função de células T auxiliares específicas para Epstein–Barr em casos de linfoma, independentemente do número absoluto de CD4.	Apoia mecanismo: não é apenas “quantidade de imunossupressão”, mas perda de resposta anti–Epstein–Barr que favorece neoplasia do SNC.
Yanagisawa et al. (2013)	Estudo observacional; marcador no líquido cefalorraquidiano	Avalia detecção do Epstein–Barr no líquor para indicar acometimento do sistema nervoso central por linfomas associados ao HIV.	Associa presença de Epstein–Barr no líquor com envolvimento do sistema nervoso central.	Apoia o uso do Epstein–Barr no líquor como evidência/biomarcador da ligação HIV–Epstein–Barr–neoplasia do SNC.
DeBoever et al. (2013)	Estudo transcriptômico (RNA-seq) em tecidos arquivados de linfoma do SNC	Demonstra detecção de vírus (incluindo Epstein–Barr) diretamente no tecido tumoral, reforçando etiologia viral em neoplasias do SNC.	Mostra que técnicas ômicas identificam assinaturas virais e podem revelar coinfecções.	Apoia evidência laboratorial direta de participação viral na neoplasia do sistema nervoso central, relevante em imunossuprimidos como HIV.
Fallo et al. (2005)	Relato de caso pediátrico (AIDS)	Evidencia em criança com AIDS, coexistência de	Descreve complexidade clínica de múltiplas	Mostra que a associação HIV–infecção oportunista–





		infecção oportunista e linfoma do sistema nervoso central associado ao Epstein–Barr.	infecções e neoplasia no SNC.	neoplasia do SNC também ocorre em pediatria, reforçando a generalidade do elo.
Wong et al. (2010)	Estudo genético/ imunorregulatório em linfomas associados à AIDS	Avalia como variações genéticas em vias citocinas (por exemplo, interleucina-10) podem influenciar risco de linfomas associados à AIDS, incluindo apresentações no SNC.	Sugere influência de perfis imunorregulatórios na predisposição a linfomas.	Sustenta que, além do vírus (Epstein–Barr) e do HIV, fatores do hospedeiro modulam risco de neoplasia do SNC em imunodeficiência.

A partir da síntese dos artigos no quadro 1, foi observado que a temática mais frequente correspondeu aos quadros clínicos, características anatomo-patológicas e estratégias de manejo de neoplasias e condições associadas ao vírus Epstein–Barr (EBV) no sistema nervoso central (SNC) em indivíduos imunossuprimidos, especialmente vivendo com HIV, representando 35,3% dos artigos. Esses estudos abordaram situações como linfoma primário do SNC, linfoma plasmablastico, tumores de músculo liso associados ao EBV e cenários de cointfecção, destacando a sobreposição clínica entre neuroinfecções e neoplasias e a necessidade de integração entre achados clínicos, radiológicos e histopatológicos.

Similarmente em relação à proporção (35,3%) dos artigos, destacam-se, também, os mecanismos biológicos e imunopatogênicos envolvidos na relação entre EBV, imunossupressão e oncogênese. Nesses artigos, foram observadas análises imunogenômicas, disfunção da resposta imune específica ao EBV, alterações em vias imunorregulatórias e a cooperação entre vírus oncogênicos, evidenciando que a qualidade da resposta imune, e não apenas o grau de imunossupressão global, exerce papel central na linfomagênese do SNC.

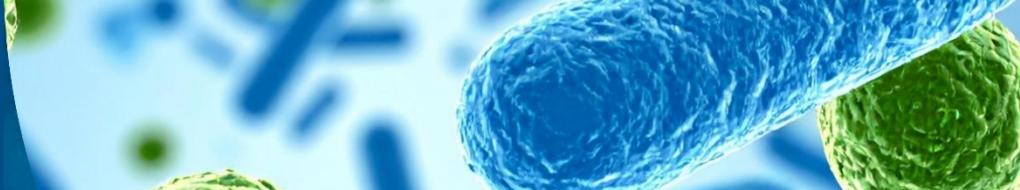
A temática de diagnóstico e biomarcadores foi observada em 23,5% dos artigos, com ênfase na utilização do EBV-DNA no líquido cefalorraquidiano como ferramenta auxiliar na identificação de envolvimento do SNC por linfomas associados ao HIV, embora com ressalvas quanto à interpretação clínica isolada. Por fim, 5,9% dos artigos exploraram abordagens ômicas, especialmente o uso de transcriptômica para caracterização do víroma em tecidos tumorais do SNC, ressaltando a complexidade etiológica dessas neoplasias e o potencial dessas metodologias para aprofundar a compreensão da interação vírus–hospedeiro, principalmente em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, por exemplo.

#### 4. DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que a associação entre a infecção pelo HIV, a reativação do vírus Epstein–Barr e o desenvolvimento de neoplasias do sistema nervoso central resulta de uma interação complexa entre imunossupressão, comprometimento da vigilância imune e oncogênese viral, não configurando um evento casual. Evidências clínicas, observacionais e translacionais indicam convergência quanto ao papel do ambiente imunológico alterado pelo HIV na persistência viral e na transformação neoplásica, mesmo diante de lacunas nos mecanismos moleculares. Nesse cenário, o Epstein–Barr atua como agente biológico ativo, explorando a disfunção imune para estabelecer latência, induzir alterações celulares e contribuir para a gênese tumoral no SNC, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada que contemple fatores virais, imunológicos e clínicos.

Sob essa perspectiva integrada, a imunossupressão induzida pelo HIV desempenha papel central na modulação da resposta imune e no aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de neoplasias do sistema nervoso central. A infecção pelo HIV, modelo clássico de imunossupressão adquirida, inicia-se pela interação das glicoproteínas virais com receptores expressos principalmente em linfócitos T CD4<sup>+</sup>, monócitos e macrófagos, permitindo a entrada do vírus na célula hospedeira (Bibas; Antinori, 2009). Após a penetração, o RNA viral é convertido em DNA pró-viral pela transcriptase reversa e integrado ao genoma celular, resultando em desregulação da resposta imune (Silva, 2011). Esse processo leva à depleção quantitativa e à disfunção funcional das células imunocompetentes, comprometendo a vigilância imunológica e favorecendo a persistência de agentes oportunistas e a emergência de células transformadas, criando um ambiente permissivo à oncogênese associada à imunodeficiência (Gasser et al., 2007).

Na última década do século XX, a introdução da terapia antirretroviral de alta potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART) representou um marco decisivo no manejo da infecção pelo HIV, promovendo expressiva melhora na qualidade e na expectativa de vida das pessoas vivendo com o vírus. A ampla utilização dessa estratégia terapêutica resultou em redução substancial da carga viral e em recuperação parcial da função imunológica, refletindo-se em um declínio significativo da incidência de infecções oportunistas e de neoplasias associadas à imunodeficiência (Liao et al., 2013). Entre essas condições, destaca-se o linfoma não Hodgkin, cuja ocorrência em indivíduos sob tratamento antirretroviral eficaz passou a apresentar taxas consideravelmente menores, estimadas atualmente entre 1% e 6%, quando comparadas ao período pré-HAART. Dessa forma, a terapia antirretroviral crônica não apenas transformou o HIV em uma condição de manejo prolongado, como também redefiniu o perfil

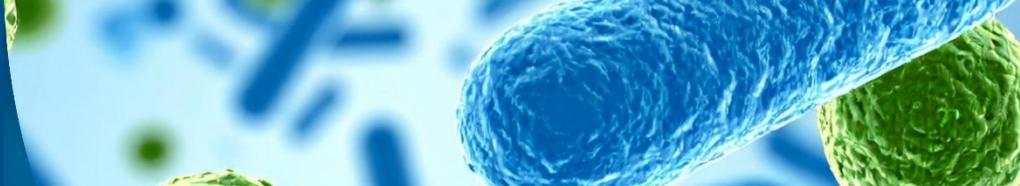


epidemiológico das complicações infecciosas e neoplásicas associadas à doença (Bibas; Antinori, 2009).

No contexto de imunossupressão, observa-se maior predisposição a infecções oportunistas, condição que se associa ao aumento do risco de neoplasias malignas do sistema nervoso central (De Boever et al., 2013). Considerando a infecção pelo HIV como modelo, evidencia-se que, mesmo diante de resposta virológica adequada à terapia antirretroviral, a reconstituição imunológica pode ser incompleta. A perda quantitativa e funcional de linfócitos T CD4<sup>+</sup> específicos para determinados patógenos, frequentemente irreversível, compromete a capacidade do sistema imune de controlar infecções virais latentes ou reativadas (Baron et al., 2024). Ademais, a replicação viral não controlada pode afetar de forma ampla o comportamento de células T CD4<sup>+</sup>, independentemente da especificidade antigênica, contribuindo para a persistência da disfunção imunológica e para a vulnerabilidade a processos infecciosos e neoplásicos, mesmo na era da terapia antirretroviral eficaz (Gasser, 2007).

O estresse imunológico crônico associado à infecção pelo HIV pode contribuir direta e indiretamente para a gênese de neoplasias do sistema nervoso central. Além da imunossupressão persistente, o ambiente inflamatório e a instabilidade imunológica induzidos pelo vírus favorecem o acúmulo de alterações genômicas nas células do hospedeiro (Liao et al., 2013). Paralelamente, a disfunção da vigilância imune facilita a persistência e a reativação de patógenos oncogênicos, com destaque para o vírus Epstein–Barr, reconhecido indutor da linfomagênese em contextos de imunodeficiência (Gandhi et al., 2021). Nesse cenário, o vírus Epstein–Barr (EBV) atua como um elo crítico entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento do linfoma primário do sistema nervoso central, por meio de uma complexa interação de fatores intracelulares. Esses mecanismos incluem a ativação de vias de sinalização pró-oncogênicas, a expressão sustentada de proteínas virais latentes, a disfunção da resposta linfocitária e a manutenção de um estado de imunossupressão crônica, favorecendo a transformação maligna e a progressão tumoral (Bibas e Antinori (2009).

Em relação à terapia antirretroviral, os sistemas de saúde devem atentar para desafios como o desenvolvimento de resistência medicamentosa, decorrente tanto da exposição inadequada do vírus aos fármacos quanto do surgimento de mutações que comprometem a eficácia terapêutica (Liao et al., 2013). Esses mecanismos podem resultar em falha virológica e progressiva deterioração da função imunológica. Nesse cenário, a adesão precoce e contínua ao tratamento antirretroviral constitui elemento central para a prevenção de desfechos adversos, ao reduzir a seleção de variantes resistentes e favorecer o controle virológico (Fellner et al., 2007). A individualização do regime terapêutico, baseada no histórico clínico e virológico do

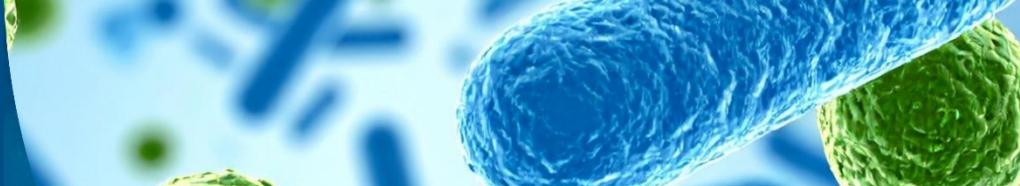


paciente, é essencial para mitigar o risco de resistência e preservar a resposta imunológica a longo prazo, contribuindo para o manejo eficaz da infecção pelo HIV (Liao et al., 2013).

Conforme descrito por Bibas e Antinori (2009), indivíduos vivendo com HIV apresentam risco até mil vezes maior de desenvolver linfoma primário do sistema nervoso central (PCNSL) em comparação com a população geral. Trata-se de uma das neoplasias mais agressivas associadas à infecção pelo HIV, configurando importante fator de aumento da mortalidade, especialmente em pacientes com imunossupressão avançada, caracterizada por contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferiores a 50 células/µL. A forte associação entre HIV, vírus Epstein–Barr (EBV) e PCNSL é evidenciada pela positividade para EBV em aproximadamente 100% dos casos de PCNSL em pacientes HIV positivos, reforçando o papel central desse vírus na patogênese tumoral. Nesses tumores, o EBV apresenta predominância de latência do tipo II, com expressão sustentada de proteínas virais como EBNA-1, LMP-1 e LMP-2, diretamente associadas à atividade oncogênica, destacando-se a LMP-1 como mediadora-chave da transformação celular por meio da ativação de vias pró-proliferativas e antiapoptóticas envolvidas na tumorigênese (Bibas; Antinori, 2009).

Em indivíduos imunossuprimidos observa-se disfunção global das células do sistema imune, com comprometimento acentuado dos linfócitos T, especialmente do subtipo auxiliar, que na AIDS constitui o grupo mais intensamente afetado pela infecção pelo HIV (Wang et al., 2021). Paradoxalmente, essas células desempenham papel central na contenção da infecção pelo vírus EBV, cujo principal alvo são os linfócitos B. Dessa forma, a depleção quantitativa e funcional de células T CD4<sup>+</sup> induzida pelo HIV favorece a infecção persistente e a expansão clonal de linfócitos B mediadas pelo EBV. Após o estabelecimento da infecção, o vírus integra seu material genético às células-alvo e induz a expressão de proteínas virais latentes, destacando-se a LMP-1 como potente modulador oncogênico (Fallo et al., 2004). Essa proteína promove a ativação de vias intracelulares críticas, incluindo o fator nuclear kappa B (NF-κB) e as vias das MAP quinases p38 e JNK, que atuam na promoção da sobrevivência celular, proliferação e resistência à apoptose, criando um microambiente favorável à transformação neoplásica (Baron et al., 2024). Como consequência, os linfócitos B infectados passam a proliferar de forma desregulada, culminando no desenvolvimento de linfomas associados à imunodeficiência, como o linfoma primário do sistema nervoso central, entidade rara de linfoma extranodal não Hodgkin, geralmente classificada como linfoma difuso de grandes células B (Gandhi et al., 2021).

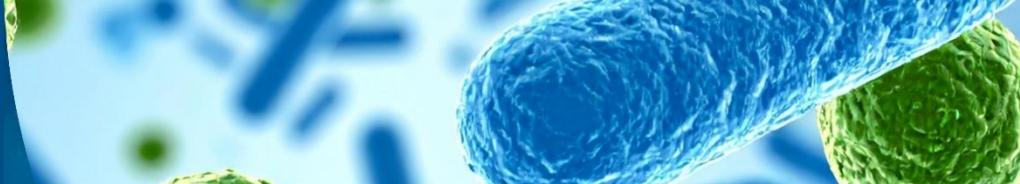
Nesse contexto, torna-se essencial explorar o papel dos neoantígenos, bem como as distinções biológicas e imunológicas entre tumores positivos e negativos para o vírus Epstein–



Barr, e de que maneira esses fatores influenciam tanto a carcinogênese quanto o manejo clínico. Os neoantígenos correspondem a novos determinantes antigênicos gerados durante o processo de transformação tumoral em decorrência de mutações somáticas, levando as células neoplásicas, particularmente os linfócitos B em transformação, a expressarem proteínas anômalas ausentes em células normais, incluindo os chamados neoantígenos derivados de imunoglobulinas (Baron et al., 2024). A expressão dessas moléculas confere às células tumorais perfis antigênicos distintos, potencialmente reconhecíveis por componentes do sistema imune, influenciando a interação tumor–hospedeiro e modulando tanto a resposta imunológica quanto as estratégias terapêuticas.

Nos tumores negativos para o vírus Epstein–Barr, a carcinogênese geralmente depende do acúmulo progressivo de múltiplas mutações oncogênicas, o que resulta em maior carga mutacional e na geração de uma quantidade elevada de neoantígenos. Esses neoantígenos podem facilitar o reconhecimento da neoplasia pelo sistema imune, tanto em indivíduos imunocompetentes quanto em pacientes imunodeficientes sob terapia antirretroviral eficaz (Gandhi et al., 2021). Em contraste, nos tumores ou linfomas positivos para o Epstein–Barr, o elevado potencial oncogênico do vírus reduz a necessidade de mutações adicionais para a transformação celular, uma vez que proteínas virais exercem papel direto na ativação de vias pró-tumorais (Costa et al., 2006). Como consequência, esses tumores tendem a apresentar menor carga mutacional e, portanto, a produzir uma quantidade reduzida de neoantígenos. Ainda assim, embora a resposta mediada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> específicos contra o Epstein–Barr esteja frequentemente comprometida em indivíduos vivendo com HIV, há evidências de preservação parcial da resposta imunológica dirigida a neoantígenos derivados de imunoglobulinas expressos pelas células tumorais (Baron et al., 2024). Esse cenário sustenta a possibilidade, ainda que desafiadora, de estratégias de imunoterapia personalizada voltadas ao reconhecimento dessas células B produtoras de imunoglobulinas alteradas, abrindo perspectivas terapêuticas mesmo em contextos de imunossupressão.

As manifestações clínicas e radiológicas das neoplasias do sistema nervoso central apresentam ampla variabilidade, influenciadas por fatores como o agente infeccioso envolvido, a doença de base e possíveis interações medicamentosas. Essa heterogeneidade é exemplificada pelo relato de Fallo et al. (2004), que descreve uma paciente de 30 meses, portadora de AIDS, admitida com quadro agudo de diarreia e desidratação, associado a atraso no desenvolvimento motor e cognitivo. Diante da complexidade clínica, a investigação neurológica incluiu tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou leve atrofia cortical difusa e lesões focais de diferentes origens, inicialmente sugestivas de tuberculose do sistema nervoso central,

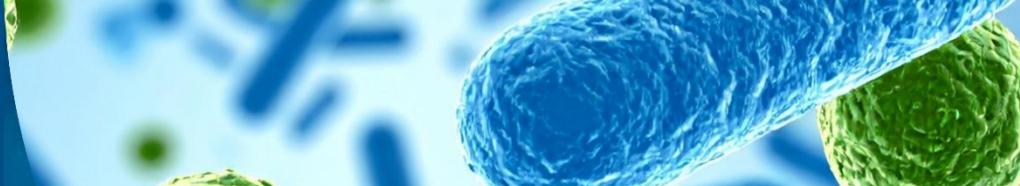


ressaltando a dificuldade diagnóstica entre processos infecciosos e neoplásicos em contextos de imunossupressão avançada. Com a progressão do quadro, a paciente evoluiu com convulsões mioclônicas generalizadas, nistagmo, hipertonia e outros sinais de comprometimento neurológico difuso. Exames de imagem subsequentes demonstraram aumento dos ventrículos cerebrais e acentuação da atrofia cortical, especialmente nos lobos frontal e occipital. O diagnóstico definitivo foi estabelecido apenas *post mortem*, revelando a coexistência de tuberculose do sistema nervoso central e linfoma do sistema nervoso central associado ao vírus Epstein–Barr. Esse desfecho esteve diretamente relacionado à profunda imunossupressão decorrente da infecção pelo HIV em estágio avançado, caracterizada por acentuada depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. O caso ilustra de forma paradigmática a coexistência e interação entre neuroinfecções oportunistas e processos neoplásicos, reforçando os desafios diagnósticos e terapêuticos impostos pela sobreposição entre infecção e neoplasia no contexto da AIDS.

Assim como a autópsia, enquanto método histopatológico clássico para a identificação de processos patológicos, abordagens moleculares têm se mostrado altamente eficazes na detecção da participação viral em neoplasias do sistema nervoso central. Entre essas estratégias, destaca-se a identificação do RNA codificado pelo vírus Epstein–Barr (EBER), considerado um marcador molecular característico da infecção pelo EBV em tecido tumoral, detectável por meio da técnica de hibridização *in situ* (ISH). Os transcritos EBER-1 e EBER-2 são expressos de forma abundante em células infectadas pelo EBV em estado de latência, incluindo células neoplásicas associadas a esses patógenos (DeBoer et al., 2013).

A detecção desses transcritos, seja por hibridização *in situ* ou por abordagens baseadas em sequenciamento, é fundamental para a identificação da participação viral, especialmente no linfoma primário do sistema nervoso central. Além disso, a análise de EBER constitui ferramenta indispensável no diagnóstico diferencial do tumor de músculo liso associado ao EBV (EBV-SMT), permitindo distingui-lo de outras neoplasias do sistema nervoso central não relacionadas à infecção viral (Lau et al., 2021). Em contraste, a mensuração da carga viral do EBV no sangue periférico apresenta utilidade limitada para o diagnóstico do linfoma do SNC, uma vez que nem sempre reflete a presença ou a atividade viral no compartimento cerebral (Fellner et al., 2007). Dessa forma, evidencia-se que métodos capazes de detectar diretamente a expressão gênica ou a presença do EBV no tecido acometido são mais adequados e clinicamente relevantes para o diagnóstico dessas neoplasias.

Outros padrões de manifestações radiológicas também podem ser observados nos tumores de músculo liso associados ao vírus Epstein–Barr, especialmente quando essas neoplasias se instalaram nas meninges. Do ponto de vista radiológico e histopatológico, essas



lesões podem apresentar um núcleo central de hiperintensidade, frequentemente relacionado à presença de necrose tumoral, circundado por tecido neurológico adjacente. Em alguns casos, esse padrão pode estar associado a manifestações clínicas e radiológicas adicionais, como hemorragia, necrose tecidual extensa e edema peritumoral, sendo este último geralmente indicativo de maior agressividade da neoplasia ou da coexistência de um processo infeccioso associado (Alfahali et al., 2024). Em consonância com esses achados, observa-se que aproximadamente 95% dos pacientes que desenvolvem tumores meníngeos de músculo liso apresentam algum grau de imunocomprometimento, reforçando o papel da imunossupressão na patogênese dessas lesões. Nesse contexto, a abordagem cirúrgica deve ser considerada apenas após confirmação diagnóstica precisa, sendo a ressecção tumoral potencialmente benéfica sobretudo nos casos sintomáticos ou naqueles em que há evidência de invasão intracraniana.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas na presente revisão integrativa demonstram que a interação entre a infecção pelo HIV, a disfunção da vigilância imunológica e a persistência do vírus Epstein–Barr constitui um eixo central na gênese de neoplasias do sistema nervoso central. Este processo reflete uma complexa convergência entre imunossupressão crônica, ativação viral latente e mecanismos oncogênicos mediados tanto por fatores do hospedeiro quanto por proteínas virais.

Os achados indicam que a linfoma gênese no SNC, especialmente no contexto do linfoma primário, não depende apenas da intensidade da depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, mas também da perda funcional da resposta imunológica específica contra o EBV. Esse aspecto reforça a necessidade de compreender a imunodeficiência associada ao HIV para além de parâmetros quantitativos, incorporando avaliações qualitativas da resposta imune. Além disso, a coexistência e a sobreposição clínica entre infecções oportunistas e processos neoplásicos impõem desafios frente aos diagnósticos significativos, exigindo integração entre dados clínicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos.

Nesse cenário, ferramentas para diagnósticos como a detecção de EBV no líquido cefalorraquidiano e a identificação de transcritos virais em tecido tumoral emergem como importantes aliadas, embora devam ser interpretadas de forma cautelosa e contextualizada. Do ponto de vista clínico, os resultados reforçam a importância da adesão precoce e sustentada à terapia antirretroviral, não apenas para o controle virológico do HIV, mas também como estratégia indireta de prevenção de neoplasias associadas à imunodeficiência.

Por fim, o presente trabalho evidencia a necessidade de abordagens multidisciplinares envolvendo infectologia, neurologia e oncologia, bem como de investimentos em pesquisas



translacionais que aprofundem a compreensão da interação vírus–hospedeiro. Tal integração é essencial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas e terapêuticas mais eficazes, capazes de reduzir a morbimortalidade associada às neoplasias do sistema nervoso central em pessoas vivendo com HIV.

## REFERÊNCIAS

ALFALAHI, Afra et al. Epstein-Barr Virus-Associated Smooth-Muscle Tumor of the Brain. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, [S. l.], v. 45, n. 7, p. 850-854, 2024.

BARON, Marine et al. Epstein-Barr virus and immune status imprint the immunogenomics of non-Hodgkin lymphomas occurring in immune-suppressed environments. *Haematologica*, [S. l.], v. 109, n. 11, p. 3615-3630, 2024.

BIBAS, Michele; ANTINORI, Andrea. EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, [S. l.], v. 1, n. 2, e2009032, 2009.

COSTA, Henrique; FRANCO, Marcello; HAHN, Myriam Dumas. Primary lymphoma of the central nervous system: a clinical-pathological and immunohistochemical study of ten autopsy cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S. l.], v. 64, n. 4, p. 976-982, 2006.

DEBOEVER, Christopher et al. Whole Transcriptome Sequencing Enables Discovery and Analysis of Viruses in Archived Primary Central Nervous System Lymphomas. *PLOS ONE*, [S. l.], v. 8, n. 9, p. e73956, 2013.

ERGİSİ, Mehmet et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders following kidney transplantation: A literature review with updates on risk factors, prognostic indices, screening strategies, treatment and analysis of donor type. *Transplantation Reviews*, v. 38, n. 2, p. 100837, 2024.

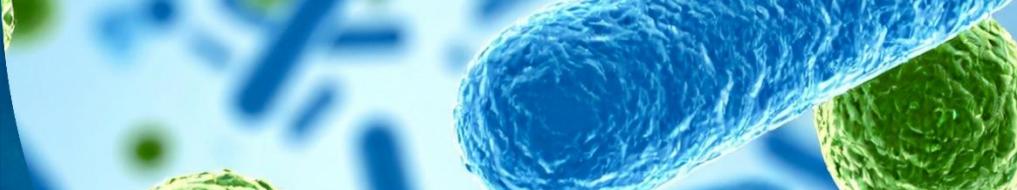
FALLO, Aurelia et al. Epstein-Barr virus associated with primary CNS lymphoma and disseminated BCG infection in a child with AIDS. *International Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 96-103, 2005.

FELLNER, María Dolores et al. Circulating Epstein-Barr virus (EBV) in HIV-infected patients and its relation with primary brain lymphoma. *International Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 172-178, 2007.

GANDHI, M. K. et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity. *Blood*, [S. l.], v. 137, n. 11, p. 1468-1477, 2021.

GASSER, Olivier et al. HIV Patients Developing Primary CNS Lymphoma Lack EBV-Specific CD4+ T Cell Function Irrespective of Absolute CD4+ T Cell Counts. *PLoS Medicine*, [S. l.], v. 4, n. 3, p. e96, 2007.





LAU, Ka-Wei et al. Role of surgery in treating epstein-barr virus-associated smooth muscle tumor (EBV-SMT) with central nervous system invasion: a systemic review from 1997 to 2019. *Cancer Medicine*, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 1473-1484, 2021.

LIAO, Lingjie et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China. *AIDS*, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 1815-1824, 2013.

SILVA, Suzane Ramos da; OLIVEIRA, Deilson Elgui de. HIV, EBV and KSHV: viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Letters*, [S. l.], v. 305, n. 2, p. 175-185, 2011.

WANG, Yanli; YANG, Jun; WEN, Ying. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S. l.], v. 145, p. 112392, 2022.

YANAGISAWA, Kunio et al. Epstein-Barr Viral Load in Cerebrospinal Fluid as a Diagnostic Marker of Central Nervous System Involvement of AIDS-related Lymphoma. *Internal Medicine*, [S. l.], v. 52, n. 9, p. 955-959, 2013.



# CAPÍTULO 7

## NEUROINFECÇÕES EM PACIENTES VULNERÁVEIS: INTERAÇÕES ENTRE IMUNOSSUPRESSÃO, NEUROINFLAMAÇÃO E INFECÇÕES REATIVAS

NEUROINFECTIONS IN VULNERABLE POPULATIONS: INTERACTIONS  
BETWEEN IMMUNOSUPPRESSION, NEUROINFLAMMATION AND REACTIVE  
INFECTIONS

 10.56161/sci.ed.20251223C7

**Guilherme de Andrade Braz Fronchetti**

Graduando do Curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3934-9216>

**Heloísa Mari Cvilikas**

Graduando do Curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7346-3392>

**Rafael Shinji Akiyama Kitamura**

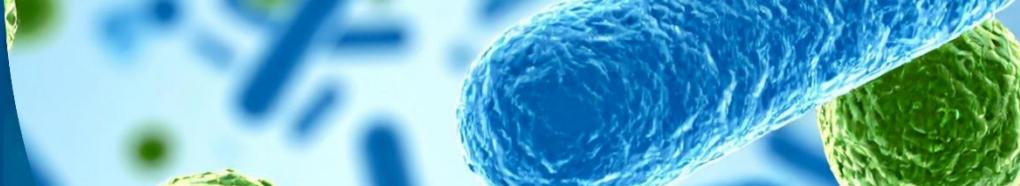
Professor Assistente dos cursos das áreas da Saúde no Centro Universitário de Pinhais - FAPI

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1925-3003>

### RESUMO

As neuroinfecções permanecem como importantes causas de morbimortalidade, especialmente em indivíduos com comprometimento imunológico. Em quadros de imunossupressão, como em pacientes portadores do HIV, oncológicos e receptores de transplantes, o risco de infecções oportunistas do sistema nervoso central (SNC) é significativamente ampliado, demandando de abordagens clínicas individualizadas. Paralelamente, infecções reativas associadas a agentes virais emergentes, como o SARS-CoV-2, têm evidenciado a complexa relação entre neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica e ativação de células da glia, culminando em manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas persistentes. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo descrever, de forma atualizada, os principais aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos das neuroinfecções em contextos de vulnerabilidade imunológica, bem como das infecções reativas com repercussão neurológica. Foi realizada uma revisão narrativa conduzida a partir de buscas nas bases PubMed e ScienceDirect, com seleção de estudos publicados nos últimos cinco anos, priorizando ensaios clínicos, estudos controlados e relatos clínicos. Evidencia-se que a imunossupressão favorece a reativação de infecções latentes, como a neurotoxoplasmosse e a meningite criptocócica, além de intensificar interações farmacológicas e distúrbios neurológicos adversos. Adicionalmente, a infecção pelo SARS-CoV-2 destaca-se por apresentar potencial neurotóxico, associado à hiperativação imune, disfunção glial e sequelas





neurológicas prolongadas. Sendo assim, conclui-se que o manejo dessas condições requer vigilância contínua e abordagem multidisciplinar, integrando neurologia, infectologia, imunologia e psiquiatria, visando à redução de complicações e à melhoria do prognóstico clínico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Barreiras biológicas, Glia, Neuroparasitoses, Infecções oportunistas, Distúrbios neurocognitivos

## ABSTRACT

Neuroinfections remain important causes of morbidity and mortality, particularly among individuals with impaired immune function. In immunosuppressed settings, such as patients living with HIV, oncology patients, and organ transplant recipients, the risk of opportunistic infections of the central nervous system (CNS) is markedly increased, requiring individualized clinical management. In parallel, reactive infections associated with emerging viral agents, notably SARS-CoV-2, have highlighted the complex interplay between neuroinflammation, blood-brain barrier dysfunction, and glial cell activation, leading to persistent neurological and neuropsychiatric manifestations. This study aims to provide an updated overview of the main clinical, epidemiological, and pathophysiological aspects of neuroinfections in immunologically vulnerable contexts, as well as reactive infections with neurological involvement. A narrative review was conducted based on research in the PubMed and ScienceDirect databases, including studies published within the last five years, prioritizing clinical trials, controlled studies, and relevant reports. The findings demonstrate that immunosuppression facilitates the reactivation of latent infections, such as neurotoxoplasmosis and cryptococcal meningitis, while intensifying pharmacological conflicts and adverse neurological outcomes. Additionally, SARS-CoV-2 infection stands out for its neurotoxic potential, associated with immune hyperactivation, glial dysfunction, and long-term neurological sequelae. In conclusion, the management of these conditions requires continuous surveillance and a multidisciplinary approach involving neurology, infectious diseases, immunology, and psychiatry to mitigate complications and improve clinical outcomes.

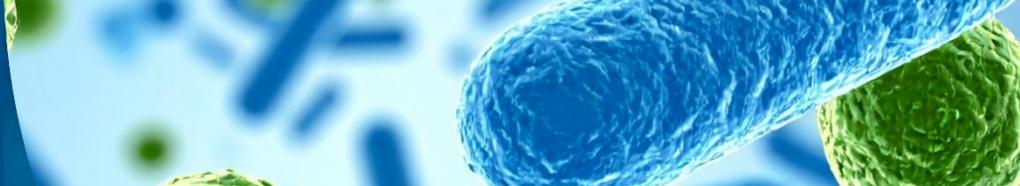
**KEYWORDS:** Biological barriers, Glial cells, Neuroparasitic diseases, Opportunistic infections, Neurocognitive disorders

## 1. INTRODUÇÃO

As neuroinfecções são conhecidas por sua capacidade de morbimortalidade quando negligenciadas. Com a evolução da medicina houve um grande avanço em diagnósticos e terapias em relação à infecção neurológica. No entanto, o tópico em questão ainda pode ser elencado como uma ameaça significativa quando abordado sob a perspectiva para contextos clínicos emergentes, como em pacientes vulneráveis às infecções reativas e imunossuprimidos (Stroffolini, 2023).

Com o comprometimento do funcionamento do sistema imunológico, independente do contexto, cria-se um alerta para a ocorrência de possíveis infecções com agravo rápido e acentuado devido a condição do paciente (Melo, 2020). No cenário contemporâneo, destacam-se como casos de alerta, pacientes portadores do vírus do HIV, pacientes oncológicos e os receptores de transplantes, que apesar de compartilharem o mesmo sinal de alerta, exigem uma conduta individualizada para cada cenário (Griffin, 2024). Desta forma, emerge a necessidade





de maior conhecimento acerca da interação terapêutica da doença-base com a neuroinfecção, incluindo as infecções reativas e as parasitoses oportunistas.

A partir desta perspectiva, principalmente em pacientes imunossuprimidos, vale ressaltar a importância do raciocínio clínico na abordagem das neuroparasitoses, que se destacam como um dos tipos de infecções mais significativas com complicações mais rápidas e severas devido ao déficit na ativação das células da glia (Jeong et al., 2022). Além disso, os quadros clínicos de HIV, que com o estresse crônico causado pela doença, podem resultar em um distúrbio neurocognitivo (HAND), que podem variar desde a uma deficiência leve a comprometimentos incapacitantes (Wang, 2020). Sendo assim, faz-se necessário a melhor compreensão do efeito patológico e da sua interação com os efeitos do tratamento antirretroviral.

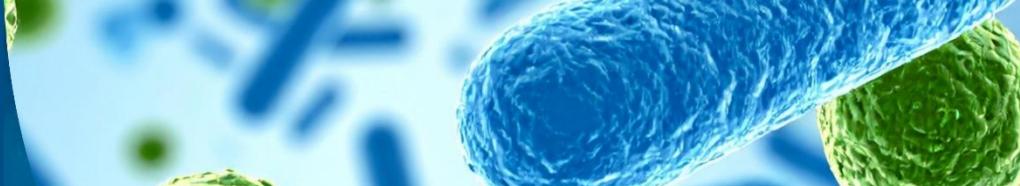
Um dos principais pontos de reemergência na necessidade de estudos voltados à presente temática, foi a pandemia de COVID-19. A partir deste cenário na saúde, houve maior destaque para as infecções sistêmicas (Tavcar, 2021). Tais situações demandam a necessidade de estudos avançados a respeito dos fenômenos desencadeadores de citocinas neuro inflamatórias com capacidade de complicações neurológicas diretas e indiretas do coronavírus e diversos outros agentes infecciosos (Segabizani et al., 2025). Tais investigações emergiram com o objetivo de compreender o mecanismo fisiopatológico de acordo com cada condição dos pacientes.

Desta forma o presente trabalho tem como principal objetivo descrever, de forma atualizada, as principais neuroinfecções e sua correlação com cenários de importância clínica, com uma abordagem integrada acerca de aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos das neuroinfecções com uma visão abrangente de caráter assistencial ao profissional da saúde.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão narrativa teve como principal abordagem, as neuroinfecções, infecções reativas e sua ação no sistema nervoso devido a vulnerabilidade imunológica e implicações neurológicas. O estudo foi realizado e conduzido a partir de buscas em duas bases de dados eletrônicas, sendo elas PubMed e ScienceDirect.

Por meio da base de dados PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ("HIV infection" OR "immunocompromised host" OR "organ transplant") AND ("microglial activation" OR "astrocyte activation" OR "neuroinflammation"), principalmente para resultados direcionados ao âmbito do imunocomprometimento. Com isso, foram identificados 313 resultados, utilizando o critério de exclusão para estudos publicados durante os últimos 5 anos.



Ao aplicar os critérios de inclusão, como a investigação de casos clínicos e ensaios randomizados, foi obtido apenas um artigo. Usando a mesma base de dados, também foi feito o rastreio de publicações a respeito das infecções reativas em pacientes imunologicamente vulneráveis, contudo, principalmente sobre o vírus Sars-CoV-2, por meio da pesquisa por: ("COVID-19" OR SARS-CoV-2) AND ("neurotoxicity" OR "neuronal damage") AND ("central nervous system" OR neurological). Foram detectados 81 resultados, utilizando o critério de exclusão para artigos publicados antes dos últimos 5 anos. Após isso, foram aplicados filtros de inclusão para estudos, ainda no âmbito da imunossupressão, dos tipos de ensaios clínicos e ensaios controlados randomizados, o que resultou em um resultado.

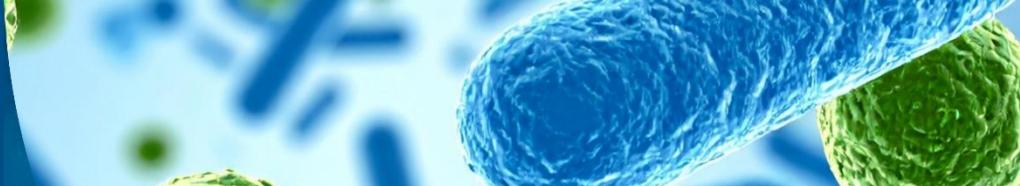
Simultaneamente, na base de dados ScienceDirect, foi realizada pesquisa, ainda dentro do contexto citado anteriormente, temas associados à infecção por HIV, Sars-CoV-2 e seus impactos neurológicos, por meio de descritores como: ("HIV infection" OR "immunocompromised host" OR "organ transplant") AND ("microglial activation" OR "astrocyte activation" OR "neuroinflammation"), gerando 477 resultados de artigos de acesso livre, considerando como critério de exclusão, as publicações obtidas dos últimos 5 anos (2020-2025). Ademais, em relação ao vírus Sars-CoV-2, a procura foi feita através de: ("COVID-19" OR SARS-CoV-2) AND ("neurotoxicity" OR "neuronal damage") AND ("central nervous system" OR neurological), revelando 1304 resultados de artigos de acesso livre, sendo considerados estudos publicados nos últimos cinco anos.

O instrumento de critérios de inclusão dos artigos para esta revisão foi composto pela leitura dos títulos, resumos e textos completos da amostra final. A análise de dados foi realizada de forma descritiva e qualitativa, com abordagens acerca das manifestações neurológicas e achados clínicos. Sendo assim, a partir dos artigos selecionados, foi realizada uma síntese de forma narrativa, expondo semelhanças, distinções e possíveis lacunas identificadas na literatura.

### 3. REVISÃO NARRATIVA

#### 3.1. NEUROINFECÇÃO EM IMUNOSSUPRIMIDOS

Há diversos tipos de imunossupressão, que pode ser de origem adquirida a partir de diferentes formas, como: infecções pelo vírus do HIV; iatrogênica, comumente conhecida como medicamentosa, usada para pós-transplantes e retardar o desenvolvimento de tumores; e secundária, caracterizada como uma consequência de outras infecções ou doenças de base (Chen et al., 2020). Sendo assim, destaca-se a necessidade de compreensão acerca desta condição, pois isso afeta diretamente a qualidade de vida do indivíduo. A partir de uma redução



na resposta imunológica, o paciente se torna um hospedeiro conveniente a infecções de todos os gêneros, inclusive neurológicos, por reduzir a capacidade protetiva da principal defesa contra a disseminação patológica em geral (Nelles et al., 2021).

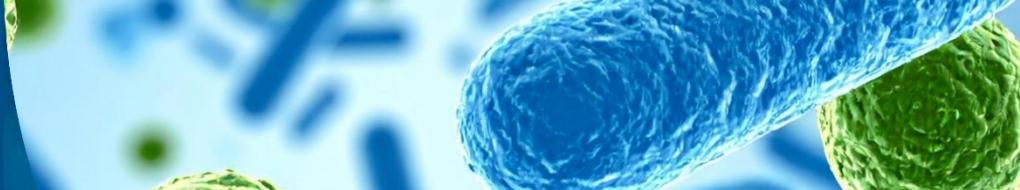
Uma das complicações mais comuns entre os imunossuprimidos são as neuroparasitoses pois com o sistema imunológico disfuncional, o paciente fica suscetível para as infecções parasitárias (Reimão, 2025). Um exemplo acerca desta temática é a neurotoxoplasmose, que ocupa o terceiro lugar de infecção definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) mais prevalente no Brasil (Melo, 2020) e que pode se desencadear por meio de uma infecção latente. A parasitose em questão tem uma capacidade aprimorada em se instalar em tecidos musculares e cerebrais, estabelecendo-se por longos períodos, o que pode resultar em transtorno neuropsiquiátrico e em uma neurodegeneração devido ao estresse crônico multifocal (Reimão, 2025). Além dos fatores agravantes dessa neuroparasitose, é necessário considerar o mecanismo fisiopatológico para desenvolver o raciocínio clínico, levando em consideração a quantidade de estudos que buscam compreender a capacidade neurodegenerativa da neurotoxoplasmose. Sabe-se que após a instauração dos cistos, a neuroinfecção inibe a ação do transportador de glutamato do tipo 1 (GLT-1), que causa um acúmulo de glutamato no Sistema Nervoso Central (SNC). Isso acarreta a morte neuronal na região do acúmulo, fator que induz desregulação de neurotransmissores em que o glutamato tem ação, como na síntese de GABA. Tal disfunção, caso negligenciada, pode alterar o metabolismo e hábitos do hospedeiro do parasita, podendo acarretar esquizofrenia induzida pela neurotoxoplasmose (Zhu, 2024).

Outra neuroinfecção que possui um dos maiores impactos na vida dos imunossuprimidos é a meningite criptocócica, que está relacionada a 19% das mortes associadas à AIDS. Há uma média anual de 152.000 casos mundialmente, que resultam em 112.000 mortes causadas por complicações derivadas dessa neuroinfecção, e que pode ser fatal, caso não sejam realizados os diagnósticos e tratamentos adequados (Nelles et al., 2021). A ocorrência deste tipo de meningite é decorrente da evolução de uma infecção prévia de criptococose antigenemia em pacientes que começam a terapia imunossupressora sem a terapia preventiva de fluconazol. Após o paciente entrar em contato com ambientes contaminados pelo acúmulo desse fungo ou o contato direto com fezes de pombo em superfícies contaminadas, o processo de neuroinfecção pode ocorrer (Rajasingham et al, 2023).

### 3.1.1 Portadores do HIV

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constituem um grupo clínico que demanda atenção especial, uma vez que a infecção promove imunossupressão





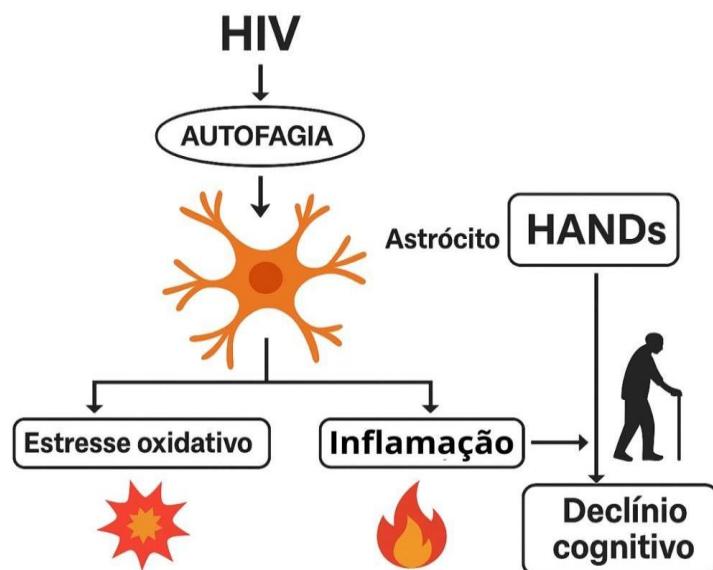
sistêmica significativa, favorecendo processos inflamatórios crônicos e desregulados (Chen et al., 2020). Em determinados contextos clínicos, o uso contínuo de agentes imunossupressores ou imunomoduladores pode ser necessário para o controle dessa inflamação persistente (Keng; Winston; Sabin, 2023). No que se refere ao comprometimento neurológico, estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos vivendo com HIV apresentem ao menos algum grau de déficit cognitivo leve. Ademais, proteínas virais do HIV-1 são capazes de induzir toxicidade direta e indireta sobre astrócitos, contribuindo para disfunções neurogliais que podem culminar em alterações motoras e distúrbios do movimento, especialmente quando o processo neuroinflamatório se encontra exacerbado (Wang, 2020).

A infecção em astrócitos apresenta particular relevância, uma vez que, apesar de essas células exibirem baixa eficiência replicativa para o HIV, desempenham papel central na modulação da fisiologia da barreira hematoencefálica (BHE) (Mitra et al., 2022). Alterações funcionais nesses elementos gliais podem comprometer a integridade da BHE, favorecendo a disseminação e a penetração do HIV, bem como de outros agentes oportunistas, no sistema nervoso central (SNC) (Tavcar, 2021). Ao penetrar o SNC, o HIV pode causar um distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, conhecido como HAND. Na Europa a prevalência das HANDs varia entre 27% e 49,8% dos portadores do HIV (Stroffolini, 2023).

Em indivíduos soronegativos para o HIV, a autofagia em astrócitos ocorre de maneira fisiológica e homeostática, atuando como um mecanismo essencial de reciclagem celular e manutenção da integridade metabólica. Em contraste, nos casos HANDs, esse processo lisossomal pode assumir um papel pró-inflamatório, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo cerebral. Esse cenário, em associação à toxicidade direta e indireta do HIV, potencializa a progressão de quadros demenciais e sintomas depressivos nesses indivíduos (Wang, 2020) (Fig. 1).



Figura 1. Modelo esquemático da contribuição astrócito-dependente para o declínio cognitivo associado ao HIV.



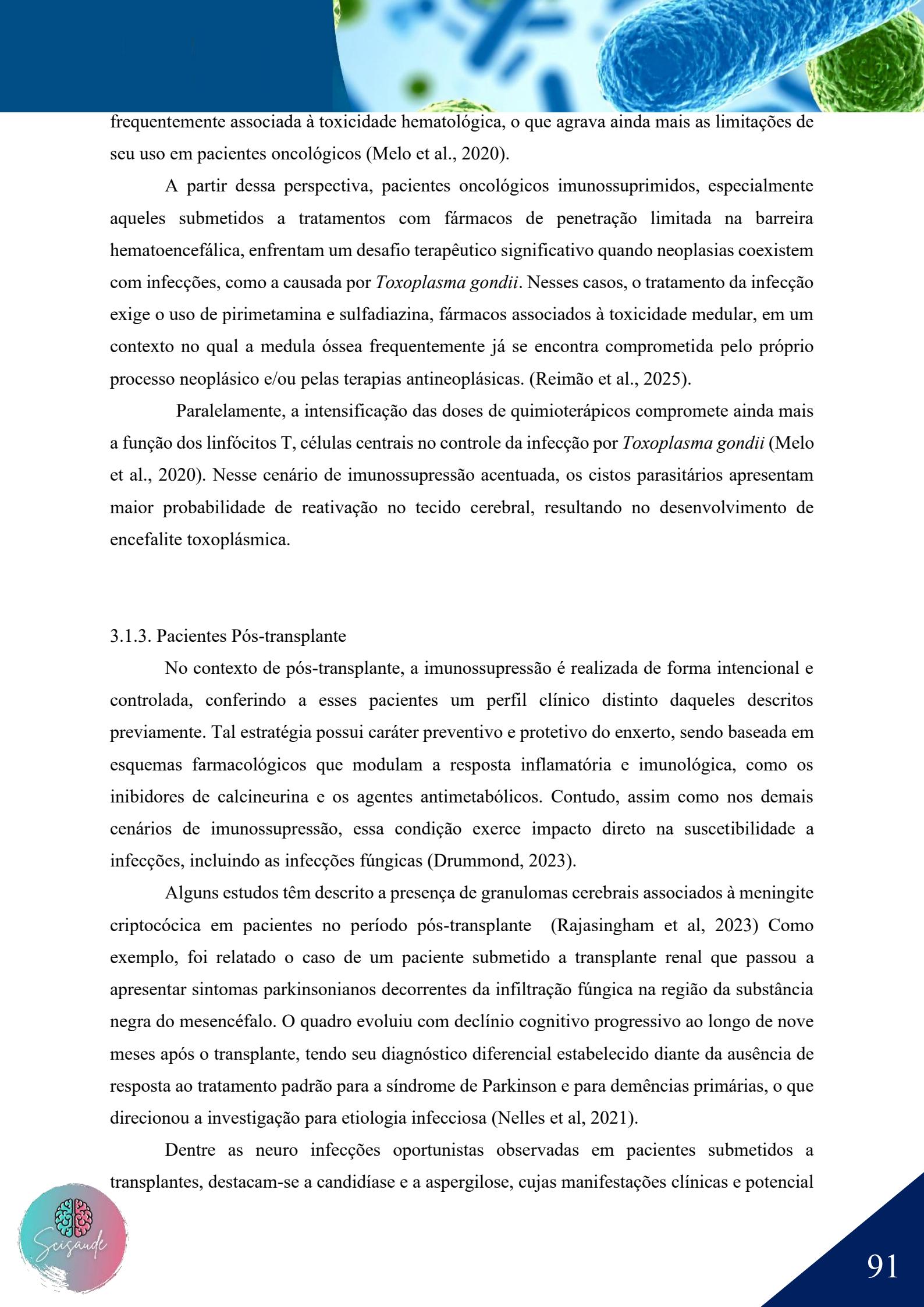
Fonte: os autores (2025)

De forma consistente, evidências indicam que, mesmo sob tratamento antirretroviral crônico, pessoas vivendo com HIV permanecem suscetíveis ao envelhecimento cognitivo precoce, com uma prevalência global média estimada em 39,6%, atribuída, em grande parte, a mecanismos oxidativos e neuroinflamatórios semelhantes aos previamente descritos (Keng, 2023) (Fig. 1).

### 3.1.2 Pacientes Oncológicos

No manejo terapêutico de pacientes oncológicos, determinados aspectos demandam análise criteriosa, especialmente no que se refere à quimioterapia e ao uso de agentes imunossupressores de alta potência. Indivíduos em estado de imunossupressão apresentam risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de infecções oportunistas quando comparados àqueles com o sistema imunológico em homeostase (Tavcar, 2021).

O tratamento farmacológico de primeira linha para neuroparasitoses, uma das principais causas de complicações clínicas nesse grupo de pacientes, baseia-se, tradicionalmente, na associação entre pirimetamina e sulfadiazina, fármacos considerados eficazes sobretudo durante a fase aguda da infecção (Melo et al., 2020). No entanto, a pirimetamina não promove a erradicação dos cistos parasitários, enquanto a sulfadiazina apresenta penetração limitada através da barreira hematoencefálica. Ademais, essa combinação terapêutica está



frequentemente associada à toxicidade hematológica, o que agrava ainda mais as limitações de seu uso em pacientes oncológicos (Melo et al., 2020).

A partir dessa perspectiva, pacientes oncológicos imunossuprimidos, especialmente aqueles submetidos a tratamentos com fármacos de penetração limitada na barreira hematoencefálica, enfrentam um desafio terapêutico significativo quando neoplasias coexistem com infecções, como a causada por *Toxoplasma gondii*. Nesses casos, o tratamento da infecção exige o uso de pirimetamina e sulfadiazina, fármacos associados à toxicidade medular, em um contexto no qual a medula óssea frequentemente já se encontra comprometida pelo próprio processo neoplásico e/ou pelas terapias antineoplásicas. (Reimão et al., 2025).

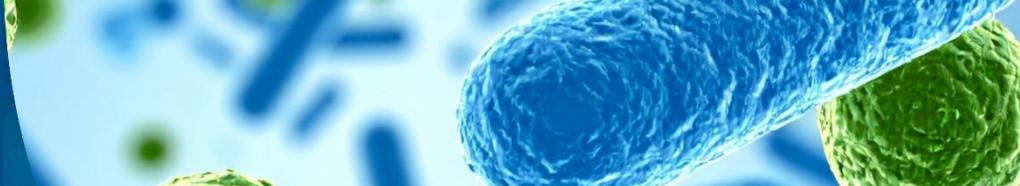
Paralelamente, a intensificação das doses de quimioterápicos compromete ainda mais a função dos linfócitos T, células centrais no controle da infecção por *Toxoplasma gondii* (Melo et al., 2020). Nesse cenário de imunossupressão acentuada, os cistos parasitários apresentam maior probabilidade de reativação no tecido cerebral, resultando no desenvolvimento de encefalite toxoplásica.

### 3.1.3. Pacientes Pós-transplante

No contexto de pós-transplante, a imunossupressão é realizada de forma intencional e controlada, conferindo a esses pacientes um perfil clínico distinto daqueles descritos previamente. Tal estratégia possui caráter preventivo e protetivo do enxerto, sendo baseada em esquemas farmacológicos que modulam a resposta inflamatória e imunológica, como os inibidores de calcineurina e os agentes antimetabólicos. Contudo, assim como nos demais cenários de imunossupressão, essa condição exerce impacto direto na suscetibilidade a infecções, incluindo as infecções fúngicas (Drummond, 2023).

Alguns estudos têm descrito a presença de granulomas cerebrais associados à meningite criptocócica em pacientes no período pós-transplante (Rajasingham et al, 2023) Como exemplo, foi relatado o caso de um paciente submetido a transplante renal que passou a apresentar sintomas parkinsonianos decorrentes da infiltração fúngica na região da substância negra do mesencéfalo. O quadro evoluiu com declínio cognitivo progressivo ao longo de nove meses após o transplante, tendo seu diagnóstico diferencial estabelecido diante da ausência de resposta ao tratamento padrão para a síndrome de Parkinson e para demências primárias, o que direcionou a investigação para etiologia infecciosa (Nelles et al, 2021).

Dentre as neuro infecções oportunistas observadas em pacientes submetidos a transplantes, destacam-se a candidíase e a aspergilose, cujas manifestações clínicas e potencial



patogênico devem ser avaliados de forma multifatorial (Griffin et al., 2024). Fatores como o tipo de transplante realizado, as vias de exposição ao agente infeccioso, a presença de doenças associadas e comorbidades crônicas influenciam diretamente a evolução clínica, tornando cada caso singular. Dessa forma, o manejo terapêutico deve ser individualizado, com o objetivo de preservar a função do enxerto, evitar sobrecarga fisiológica e manter a homeostase do paciente (Nelles et al, 2021).

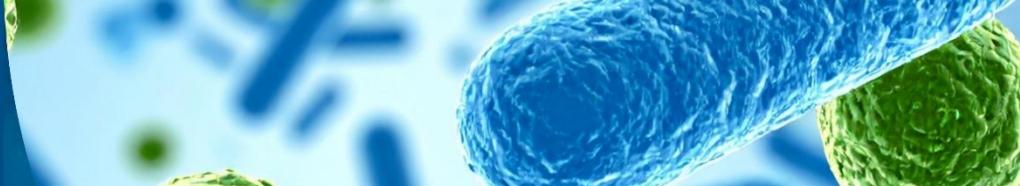
### 3.2. INFECÇÕES REATIVAS

No que se refere às infecções reativas, especialmente no contexto abordado no presente trabalho, destaca-se a vulnerabilidade imunológica decorrente de processos infecciosos prévios. Do ponto de vista imunológico, a recuperação após fases agudas de infecção pode resultar em um período transitório de fragilidade do hospedeiro, tornando-o mais suscetível a complicações clínicas e a novos eventos infecciosos (Lee et al., 2025). A “vulnerabilidade pós-doença” não apenas permite, como também favorece o surgimento de infecções reativas, nas quais um sistema imunológico exaurido e, por vezes, hiperreativo passa a desencadear respostas inflamatórias direcionadas contra os próprios tecidos, de maneira direta ou indireta (Del Grande et al., 2024).

Um exemplo ilustrativo desse fenômeno é o conjunto de sequelas associadas à COVID-19. Entre as possíveis complicações, destacam-se as alterações renais, frequentemente relacionadas à hiperativação do sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA). Esse processo pode favorecer um estado pró-trombótico, com formação de coágulos que resultam em isquemia tecidual, particularmente nos rins, em decorrência de obstruções vasculares. Paralelamente, a hiperestimulação do SRAA promove ativação exacerbada do sistema imunológico, intensificando a resposta inflamatória e levando à infiltração inflamatória renal. Esse ciclo patofisiológico pode culminar em estresse crônico do tecido renal, comprometendo progressivamente sua função (Lee et al., 2025).

#### 3.2.1. Infecção por Sars-Cov 2

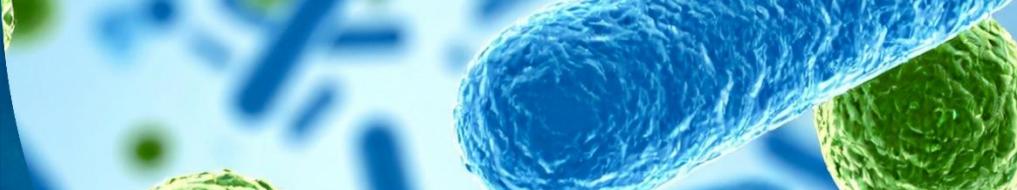
Mesmo após a recuperação clínica da COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, observa-se uma fragilidade persistente do organismo, especialmente no âmbito imunológico, em decorrência dos mecanismos patogênicos desencadeados pelo vírus. Diversos sinais e sintomas podem perdurar além da fase aguda da infecção, fenômeno amplamente reconhecido por profissionais de saúde e atualmente denominado “síndrome pós-COVID-19” (Almamoori; Struhal, 2025).



Primeiramente, é fundamental contextualizar o panorama global da doença. Atualmente, não há consenso quanto à definição da síndrome pós-COVID-19, uma vez que diferentes instituições, como o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ainda adotam critérios distintos para sua caracterização (Sarıoglu; Sarıaltın; Çoban, 2025). Essa heterogeneidade decorre, principalmente, da variação no tempo de persistência dos sintomas após a fase aguda da infecção, utilizado como base conceitual por cada organização. Ademais, a incidência dessa condição apresenta ampla variabilidade global, com estimativas que oscilam entre 2,3% e 89% dos casos. Dessa forma, torna-se impreciso estabelecer um período temporal único para a persistência dos sintomas e, consequentemente, uma definição consensual da síndrome em questão.

No que se refere à reatividade infecciosa associada à condição anteriormente mencionada, observa-se uma vulnerabilidade imunológica decorrente de fatores fisiopatológicos relacionados à COVID-19. Inicialmente, o SARS-CoV-2 pode entrar no organismo humano por diferentes vias; entretanto, a principal rota descrita envolve a infecção das células ciliadas da mucosa intranasal, que atuariam como porta de entrada para o sistema nervoso central (SNC) por meio da via do nervo olfatório (Meinhart et al., 2021, apud Mitra et al., 2022). Para adentrar a célula hospedeira, o vírus se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), reconhecida como seu principal receptor funcional (Hoffmann et al., 2020, apud Iadecola et al., 2020). Uma vez no interior celular, o SARS-CoV-2 pode infectar neurônios, como aqueles que compõem o trato olfatório, e potencialmente induzir apoptose dessas células, processo que pode desencadear diversas disfunções neurológicas e neuropsiquiátricas.

Outras possíveis vias de entrada do SARS-CoV-2 no organismo hospedeiro envolvem a travessia da barreira hematoencefálica (BHE), seja por meio da infecção de células do sistema imune capazes de atravessá-la, como monócitos, neutrófilos e linfócitos T. Esse fenômeno é descrito como um mecanismo do tipo “Cavalo de Tróia” (Engelhardt et al., 2017, apud Iadecola et al., 2020), ou ainda pela infecção direta das células estruturais que compõem a BHE. A barreira hematoencefálica exerce papel fundamental na proteção do sistema nervoso central (SNC) contra substâncias nocivas, patógenos e flutuações hormonais, sendo formada principalmente por células endoteliais especializadas, astrócitos e pericitos. Entretanto, evidências indicam que o SARS-CoV-2 é capaz de infectar diretamente as células endoteliais da BHE, comprometendo sua integridade e permitindo a penetração viral no SNC, apesar dos mecanismos protetores normalmente presentes. Dessa forma, a própria BHE pode tornar-se



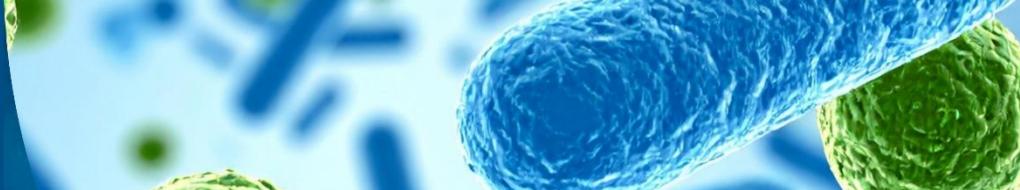
uma via de acesso para o vírus, representando risco significativo à homeostase neural (Krasemann et al., 2022).

Um dos mecanismos patológicos de maior potencial lesivo associados ao SARS-CoV-2 decorre da desregulação da resposta imune. Em cenários de inflamação sistêmica e hiperreatividade imunológica, padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a danos teciduais (DAMPs) passam a induzir de forma exacerbada a expressão de receptores do tipo Toll (TLRs) em células do sistema imune inato, especialmente nos macrófagos residentes do sistema nervoso central, as micróglias (Jeong et al., 2022). Essa superexpressão de TLRs amplifica a resposta inflamatória e contribui para o comprometimento do tecido cerebral (Chen et al., 2020, apud Iadecola et al., 2020). Evidências indicam que a subpopulação microglial HMC3, residente no parênquima cerebral, apresenta maior suscetibilidade a esse processo inflamatório (Jeong et al., 2022), podendo evoluir para apoptose por vias tanto intrínseca quanto extrínseca. Dessa forma, a micróglia passa a atuar como importante mediadora da neuroinflamação induzida pelo SARS-CoV-2, aumentando significativamente o risco de acometimento do sistema nervoso central, particularmente do encéfalo.

Outro tipo de célula glial significativamente afetado pela infecção viral são os astrócitos, a população mais abundante da glia e essenciais para a sustentação, nutrição, proteção e regulação da atividade neuronal, além da manutenção da barreira hematoencefálica. A entrada do SARS-CoV-2 nessas células atua como um potente gatilho para a apoptose dos astrócitos infectados, desencadeando uma resposta neuroinflamatória intensa mediada pela liberação de interleucinas, como IL-4, IL-6 e IL-15. Paralelamente, esse processo compromete o ciclo do glutamato, principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, resultando em desequilíbrio sináptico devido à incapacidade dos astrócitos de manter níveis adequados de neurotransmissores no ambiente neuronal (Segabizani et al., 2025).

Um exemplo clássico de disfunção neurológica e neuropsiquiátrica associada à alteração funcional de micróglias e astrócitos é a catatonia. Nesse contexto, o SARS-CoV-2 pode atravessar a barreira hematoencefálica e/ou alcançar o sistema nervoso central por vias neurais periféricas, afetando diretamente essas células gliais. O mecanismo central envolve a indução de uma tempestade de citocinas, que promove disfunção neuronal e alterações nos circuitos de neurotransmissão, particularmente do glutamato, resultando em distúrbios psicomotores característicos (Del Grande et al., 2024).

Dentre as complicações neurológicas mais frequentemente observadas após a recuperação da COVID-19, sejam elas de caráter crônico ou transitório, destacam-se a fadiga e o cansaço persistente, relatados em aproximadamente 58% dos casos; cefaleias de padrão



migratório em 44%; dificuldades de atenção em 27%; ageusia em 23%; anosmia em 21%; e perda de memória em cerca de 16% dos pacientes (Mitra et al., 2022).

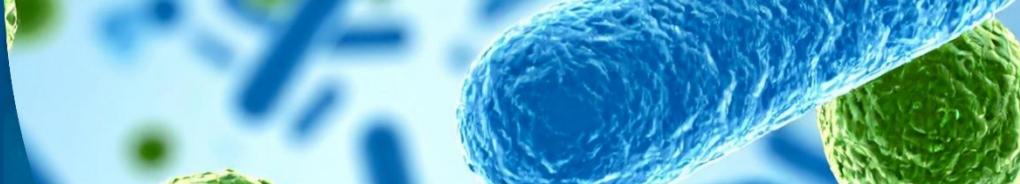
Após observar os mecanismos previamente discutidos, torna-se evidente que o SARS-CoV-2 apresenta manifestações clínicas variadas, decorrentes do acometimento de diferentes tecidos e órgãos, em função da multiplicidade de vias patológicas e do elevado potencial de virulência. Nesse sentido, é fundamental adotar uma perspectiva sistêmica, compreendendo o organismo como uma unidade integrada, na qual as conexões fisiológicas entre órgãos e sistemas exercem papel central na expressão clínica da doença. Tal abordagem é bem ilustrada por Mitra (2022), ao demonstrar que o acometimento do bulbo, estrutura responsável pela regulação de funções autonômicas vitais, como respiração, frequência cardíaca e pressão arterial, pode resultar em manifestações cardiovasculares e respiratórias. Essa lógica se estende a outros órgãos e sistemas, evidenciando que os efeitos da infecção não se restringem ao bulbo, ao coração ou aos pulmões, mas refletem um impacto sistêmico amplo (Meinhart et al., 2021, apud Mitra et al., 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise apresentada neste trabalho evidencia as complexas interações entre a imunossupressão, as neuroinfecções, as neuroparasitoses e as infecções reativas, configurando um ciclo patológico que não se restringe ao sistema nervoso central, mas repercute de forma ampla sobre múltiplas funções fisiológicas dele dependentes. Tal cenário revela um comprometimento não apenas neurológico, mas essencialmente sistêmico, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico contínuo diante dos desfechos e complicações associados aos mecanismos fisiopatológicos discutidos.

No contexto da imunossupressão, independentemente de sua etiologia, torna-se evidente o aumento do risco para o desenvolvimento de infecções oportunistas, bem como para a ocorrência de conflitos farmacológicos, aspecto claramente exemplificado pela associação entre toxoplasmose e terapias quimioterápicas. Esses fatores impõem desafios adicionais ao manejo clínico e exigem decisões terapêuticas cautelosas e individualizadas.

Destaca-se, ainda, o papel central da barreira hematoencefálica nesse ciclo patológico, uma vez que pode ser explorada como via de acesso ao sistema nervoso central por diferentes microrganismos, possibilitando o desencadeamento de patologias neurológicas subsequentes. Esse mecanismo foi exemplificado pela infecção por SARS-CoV-2, capaz de induzir hiperativação imunológica e disfunções das células da glia, culminando em sequelas



neurológicas, psiquiátricas, psicológicas e sistêmicas, potencialmente graves e de impacto duradouro.

Diante desse amplo espectro clínico e fisiopatológico, conclui-se que a abordagem desses pacientes deve ser necessariamente multidisciplinar, envolvendo áreas como neurologia, infectologia, psiquiatria, imunologia e oncologia, conforme a demanda individual. Ressalta-se a importância da vigilância ativa para infecções latentes e reativações infecciosas, bem como a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que sejam mais seguras, eficazes e direcionadas a alvos específicos do organismo. Em conjunto, tais medidas são fundamentais para aprimorar o manejo das neuroinfecções, das infecções reativas, de suas complicações associadas e, consequentemente, para a melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

CHEN, Xue et al. Prevalence, incidence, and case fatality of tuberculous meningitis in adults living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v. 24, n. 2145, 2024.

DEL GRANDE, Claudia et al. A case series of COVID-19-related catatonia: A focus on immunological and neural mechanisms. *Psychiatry Research Case Reports*, v. 3, art. 100222, 2024.

DRUMMOND, Rebecca A. What fungal CNS infections can teach us about neuroimmunology and CNS-specific immunity. *Seminars in Immunology*, [S. l.], v. 67, 2023.

GRIFFIN, Isabel S. et al. Outcomes in solid organ transplant recipients receiving organs from a donor with *Fusarium solani* species complex meningitis. *Transplant Infectious Disease*, v. 26, n. 5, art. e14331, out. 2024.

IADECOLA, Costantino; ANRATHER, Josef; KAMEL, Hooman. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*, v. 183, n. 1, p. 16-27, 1 out. 2020.

JEONG, Gi Uk et al. SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death. *Microbiology Spectrum*, v. 10, n. 3, e01091-22, 2022.

KENG, Lea D.; WINSTON, Alan; SABIN, Caroline A. The global burden of cognitive impairment in people with HIV. *AIDS*, v. 37, n. 1, p. 61-70, 2023.

KRASEMANN, Susanne et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*, v. 17, n. 2, p. 307-320, 8 fev. 2022.



LEE, Jong hoon et al. Basic implications on three pathways associated with SARS-CoV-2. Biomedical Journal, v. 48, p. 100766, 2025.

MELO, Lívia Maria Carneiro de; PAULISTA, Milena Teixeira; SÁNCHEZ, Tarquino Erastides Gavilanes. Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de Imunodeficiência Humana e suas sequelas: Uma revisão narrativa. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 81527-81538, out. 2020.

MITRA, Joy et al. SARS-CoV-2 and the central nervous system: Emerging insights into hemorrhage-associated neurological consequences and therapeutic considerations. Ageing Research Reviews, v. 80, p. 101687, 2022.

NELLES, Ricky et al. Parkinsonism and prolonged cognitive decline as a manifestation of cryptococcal meningitis in a renal transplant patient. BMJ Case Reports, v. 15, art. e245788, 2022.

RAJASINGHAM, Radha et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. The Lancet Infectious Diseases, v. 22, n. 12, p. 1748-1755, dez. 2022.

REIMÃO, Juliana Quero et al. Chemotherapy against *Toxoplasma gondii*: A bibliometric analysis of in vitro and mouse model studies (2015–2024). Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 186, art. 117956, 2025.

SARIOGLU, Elif; SARALTIN, Sezen Yilmaz; ÇOBAN, Tülay. Neurological complications and effects of COVID-19: Symptoms and conceivable mechanisms. *Brain Hemorrhages*, [S. l.], v. 4, p. 154–173, 2023.

SEGABINAZI, Ethiane et al. Astroglia-mediated neuroinflammation as a putative mechanism of neurological outcomes in COVID-19? Insights from a Brazilian cohort. Brain, Behavior, & Immunity - Health, v. 49, art. 101115, 2025.

STROFFOLINI, Giacomo et al. Changes in Cerebrospinal Fluid, Liver and Intima-media-thickness Biomarkers in Patients with HIV-associated Neurocognitive Disorders Randomized to a Less Neurotoxic Treatment Regimen. Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 18, p. 551-562, 2023.

STRUHAL, Walter; ALMAMOORI, Doaa. A review of the sequelae of post Covid-19 with neurological implications (post-viral syndrome). Journal of the Neurological Sciences, v. 474, p. 123532, 2025.

TAVČAR, Petra et al. Neurotropic Viruses, Astrocytes, and COVID-19. Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 15, p. 662578, 2021.

WANG, Jun-Ling; XU, Chao-Jin. Astrocytes autophagy in aging and neurodegenerative disorders. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 122, p. 109691, 2020.

ZHU, Yiting et al. Research Progress on the Association between Schizophrenia and *Toxoplasma gondii* Infection. Biomedical and Environmental Sciences, v. 37, n. 6, p. 647-660, 2024.



# CAPÍTULO 8

## IMPACTO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SANEAMENTO BÁSICO NA REDUÇÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

IMPACT OF PUBLIC BASIC SANITATION POLICIES ON THE REDUCTION OF INFECTIOUS DISEASES

 10.56161/sci.ed.20251223C8

**Bárbara Suelen Catani**

Médica pela Universidade Brasil

**Carlos Vinícius Sousa de Araújo**

Enfermeiro pelo Centro Universitário Maurício de Nassau-UNINASSAU

**Cauã Torres Trancoso**

Graduando em Farmácia na Universidade Federal de Sergipe

**Micaela Dias dos Anjos**

Médica pela Universidade Federal da Bahia - Campus Anísio Teixeira

**Ana Lucia Pereira da Silva Schiave**

Médica pela Universidad Central del Paraguay

**Felipe Silva Ribeiro**

Mestre em saúde do adulto pela UFMA (Universidade Federal do Maranhão)

**Hitalo Ramon Assunção Oliveira**

Cirurgião Dentista pela Universidade Federal do Piauí

**Richely Walleska Passos dos Santos**

Graduanda em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal do Tocantins (UFT)

**Maria Eduarda da Silva**

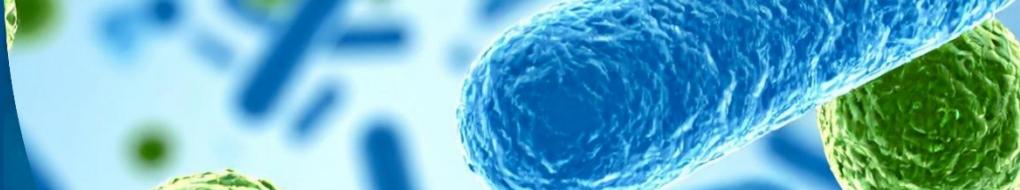
Graduanda em Fisioterapia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)

**Felype Deyvede Cunha Lima**

Médico pela Universidade Evangélica de Anápolis-GO

### RESUMO





O saneamento básico constitui um determinante estrutural da saúde pública, estando diretamente associado à prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, especialmente em contextos marcados por desigualdades socioeconômicas. No Brasil, a persistência de doenças de veiculação hídrica, arboviroses e enfermidades tropicais negligenciadas evidencia a insuficiência histórica da infraestrutura sanitária em amplas regiões do país. Este estudo teve como objetivo analisar o impacto das políticas públicas de saneamento básico na mitigação de doenças infecciosas no Brasil, considerando a evolução do arcabouço normativo e seus reflexos epidemiológicos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e analítico-interpretativa, baseada na análise de artigos científicos, documentos legais e relatórios técnicos nacionais e internacionais, obtidos em bases de dados científicas e repositórios institucionais. Os resultados indicam que a ampliação do acesso ao abastecimento de água tratada, ao esgotamento sanitário, ao manejo adequado de resíduos sólidos e à drenagem urbana está associada à redução da morbimortalidade por doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado. Contudo, evidenciam-se desigualdades regionais significativas, relacionadas à capacidade institucional dos municípios e à fragmentação da gestão dos serviços. Conclui-se que, embora os avanços normativos recentes representem progresso relevante, a efetiva mitigação das doenças infecciosas no país depende da consolidação do saneamento básico como política pública integrada, contínua e orientada por critérios de equidade territorial e justiça social.

**Palavras-chave:** Saneamento básico; Saúde pública; Doenças infecciosas; Políticas públicas; Determinantes sociais da saúde.

## ABSTRACT

Basic sanitation is a structural determinant of public health, being directly associated with the prevention of infectious and parasitic diseases, especially in contexts marked by socioeconomic inequalities. In Brazil, the persistence of waterborne diseases, arboviruses, and neglected tropical diseases highlights the historical insufficiency of sanitation infrastructure in large areas of the country. This study aimed to analyze the impact of public sanitation policies on the mitigation of infectious diseases in Brazil, considering the evolution of the regulatory framework and its epidemiological effects. This is a narrative literature review with a qualitative and analytical-interpretative approach, based on the analysis of scientific articles, legal documents, and national and international technical reports retrieved from scientific databases and institutional repositories. The results indicate that the expansion of access to treated water supply, sewage collection and treatment, solid waste management, and urban drainage is associated with a reduction in morbidity and mortality from diseases related to inadequate environmental sanitation. However, significant regional inequalities persist, related to municipal institutional capacity and fragmented service management. It is concluded that, despite recent regulatory advances, the effective mitigation of infectious diseases in Brazil depends on the consolidation of basic sanitation as an integrated, continuous public policy guided by principles of territorial equity and social justice.

**Keywords:** Basic sanitation; Public health; Infectious diseases; Public policies; Social determinants of health.

## 1. INTRODUÇÃO

O saneamento básico constitui um dos principais determinantes ambientais da saúde pública, exercendo influência direta sobre os padrões de morbimortalidade, a qualidade de vida e o desenvolvimento socioeconômico das populações, especialmente em países marcados por profundas



desigualdades territoriais e estruturais, como o Brasil (Heller, 1997; World Health Organization [WHO], 2018). A relação entre condições sanitárias inadequadas e a ocorrência de doenças infecciosas e parasitárias é amplamente documentada na literatura científica, sendo reconhecida como um dos mecanismos mais persistentes de reprodução das iniquidades em saúde, particularmente entre grupos socialmente vulneráveis (Teixeira et al., 2014; Silva et al., 2022).

No contexto brasileiro, a persistência de doenças de veiculação hídrica, arboviroses e enfermidades tropicais negligenciadas evidencia que os avanços tecnológicos e científicos na área da saúde não foram acompanhados, de forma homogênea, pela expansão da infraestrutura sanitária básica, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste e em áreas periféricas urbanas e rurais (Instituto Trata Brasil, 2021; IBGE, 2021). Essa realidade reflete um histórico de investimentos desiguais, fragmentação institucional e ausência de políticas públicas estruturantes capazes de integrar saneamento, planejamento urbano e vigilância em saúde (Faria et al., 2023).

A promulgação da Lei nº 11.445/2007 representou um marco normativo relevante ao estabelecer diretrizes nacionais para o saneamento básico, definindo-o como um conjunto integrado de serviços que compreende o abastecimento de água potável, o esgotamento sanitário, o manejo de resíduos sólidos e a drenagem das águas pluviais urbanas, além de reconhecer a universalização do acesso como princípio fundamental da política pública do setor (Brasil, 2007). No entanto, apesar de seu caráter estruturante, essa legislação não foi suficiente para promover, de maneira efetiva, a universalização dos serviços, uma vez que não estabeleceu metas quantitativas obrigatórias nem mecanismos robustos de indução de investimentos, mantendo a implementação fortemente dependente da capacidade técnica e financeira dos entes municipais (Teixeira et al., 2014).

Diante da lentidão na expansão da cobertura e da persistência dos déficits sanitários, o Estado brasileiro instituiu o Novo Marco Legal do Saneamento por meio da Lei nº 14.026/2020, introduzindo metas explícitas de universalização até 2033, promovendo a regionalização da prestação dos serviços e atribuindo à Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico a competência para editar normas de referência regulatória (Brasil, 2020). Essa mudança normativa reflete o reconhecimento de que a fragmentação da gestão e a ausência de coordenação interfederativa comprometem tanto a eficiência econômica quanto os efeitos epidemiológicos das políticas de saneamento (Silva et al., 2022).

Do ponto de vista da saúde coletiva, o saneamento básico configura-se como uma intervenção essencialmente preventiva, capaz de interromper cadeias de transmissão de agentes patogênicos e de reduzir a incidência de doenças classificadas como doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado, incluindo diarreias infecciosas, hepatite A, esquistossomose, leptospirose e arboviroses (Heller, 1997; WHO, 2018). Estudos epidemiológicos nacionais demonstram que municípios com maior cobertura de água tratada e esgotamento sanitário apresentam menores taxas de internação hospitalar e mortalidade infantil por causas evitáveis, evidenciando o impacto estrutural da infraestrutura sanitária sobre os indicadores de saúde (Teixeira et al., 2014; Instituto Trata Brasil, 2021).



Além dos efeitos sanitários diretos, a precariedade do saneamento básico impõe custos econômicos significativos ao sistema público de saúde e à sociedade, por meio do aumento dos gastos hospitalares, da perda de produtividade laboral, do comprometimento do desenvolvimento infantil e da redução do potencial econômico dos territórios afetados, reforçando a necessidade de compreender o saneamento como investimento estratégico de longo prazo (Mendonça & Motta, 2007; Instituto Trata Brasil, 2021).

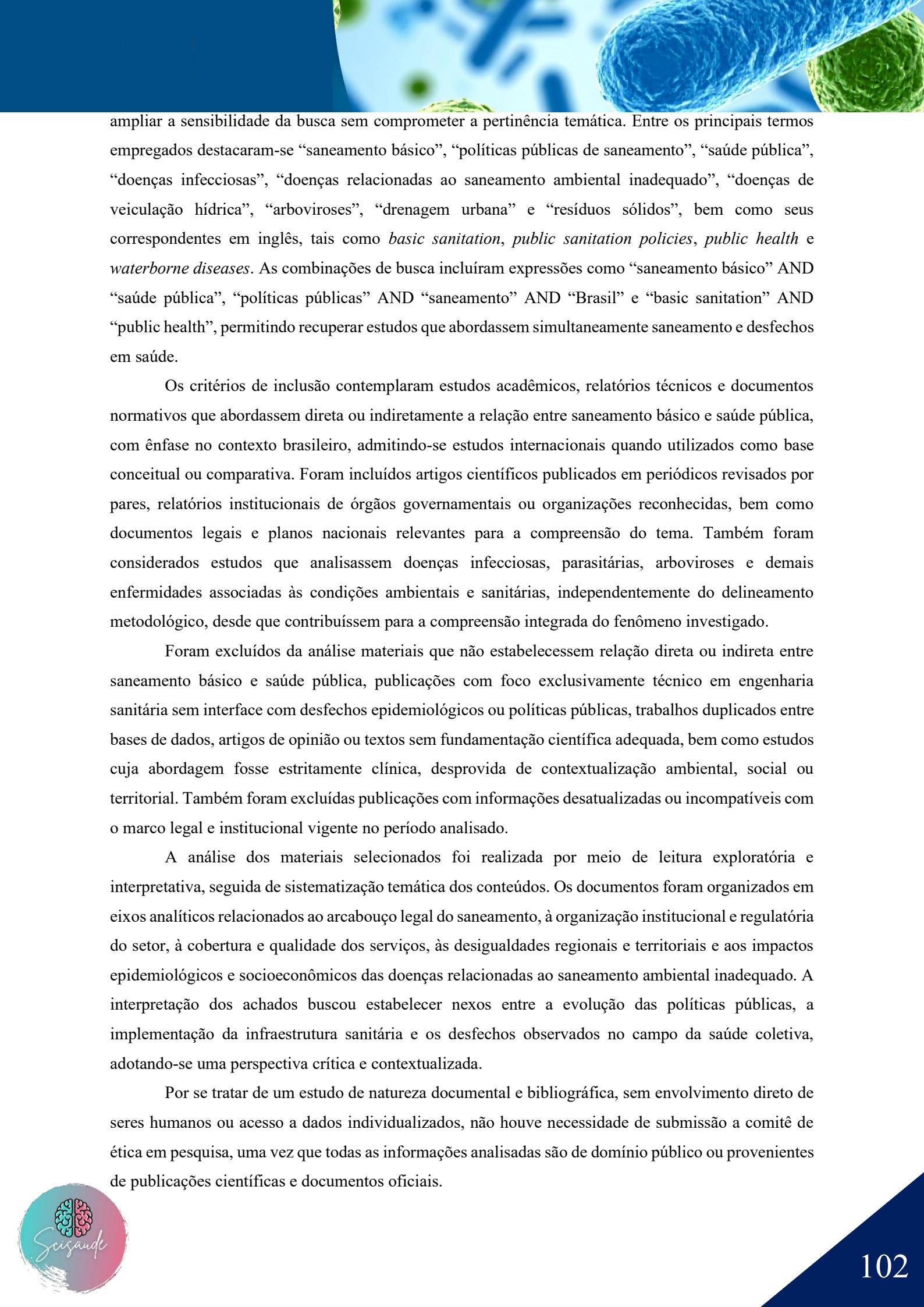
Diante desse cenário, torna-se fundamental analisar de forma integrada e crítica o impacto das políticas públicas de saneamento básico na mitigação das doenças infecciosas no Brasil, considerando tanto o arcabouço legal e institucional quanto os desfechos epidemiológicos observados. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, a relação entre a evolução das políticas públicas de saneamento e a redução das doenças infecciosas associadas ao saneamento ambiental inadequado, buscando contribuir para o debate sobre a efetividade dessas políticas e seus desafios no contexto brasileiro contemporâneo.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão narrativa da literatura, de natureza qualitativa, descritiva e analítico-interpretativa, escolhida em razão da complexidade do objeto investigado, que envolve dimensões normativas, epidemiológicas, ambientais, sociais e institucionais relacionadas às políticas públicas de saneamento básico e seus efeitos sobre a mitigação de doenças infecciosas no Brasil. A revisão narrativa mostrou-se metodologicamente adequada por permitir a integração de diferentes tipos de evidência, incluindo produção acadêmica, documentos legais e relatórios técnicos, possibilitando uma análise sistêmica e contextualizada que ultrapassa os limites de delineamentos estritamente quantitativos ou de revisões sistemáticas com critérios excessivamente restritivos.

A busca bibliográfica foi conduzida de forma ampla e não exaustiva, respeitando a lógica exploratória da revisão narrativa, e realizou-se por meio de consulta a bancos de dados científicos nacionais e internacionais, bem como a repositórios institucionais e governamentais. Foram utilizados como principais bancos de dados a Scientific Electronic Library Online (SciELO), a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a base PubMed/MEDLINE e o Google Scholar, este último empregado de maneira complementar para a identificação de literatura cinzenta e de documentos relevantes não indexados em bases tradicionais. Adicionalmente, foram consultados portais oficiais de órgãos governamentais e institucionais responsáveis pelas políticas de saneamento e saúde pública, incluindo repositórios de legislação federal, planos nacionais e relatórios técnicos, os quais se mostraram essenciais para a compreensão do arcabouço normativo e da implementação das políticas analisadas.

A estratégia de busca foi elaborada de forma flexível e abrangente, utilizando descritores em língua portuguesa e inglesa, combinados por meio de operadores booleanos AND e OR, de modo a



ampliar a sensibilidade da busca sem comprometer a pertinência temática. Entre os principais termos empregados destacaram-se “saneamento básico”, “políticas públicas de saneamento”, “saúde pública”, “doenças infecciosas”, “doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado”, “doenças de veiculação hídrica”, “arboviroses”, “drenagem urbana” e “resíduos sólidos”, bem como seus correspondentes em inglês, tais como *basic sanitation*, *public sanitation policies*, *public health* e *waterborne diseases*. As combinações de busca incluíram expressões como “saneamento básico” AND “saúde pública”, “políticas públicas” AND “saneamento” AND “Brasil” e “basic sanitation” AND “public health”, permitindo recuperar estudos que abordassem simultaneamente saneamento e desfechos em saúde.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos acadêmicos, relatórios técnicos e documentos normativos que abordassem direta ou indiretamente a relação entre saneamento básico e saúde pública, com ênfase no contexto brasileiro, admitindo-se estudos internacionais quando utilizados como base conceitual ou comparativa. Foram incluídos artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares, relatórios institucionais de órgãos governamentais ou organizações reconhecidas, bem como documentos legais e planos nacionais relevantes para a compreensão do tema. Também foram considerados estudos que analisassem doenças infecciosas, parasitárias, arboviroses e demais enfermidades associadas às condições ambientais e sanitárias, independentemente do delineamento metodológico, desde que contribuíssem para a compreensão integrada do fenômeno investigado.

Foram excluídos da análise materiais que não estabelecessem relação direta ou indireta entre saneamento básico e saúde pública, publicações com foco exclusivamente técnico em engenharia sanitária sem interface com desfechos epidemiológicos ou políticas públicas, trabalhos duplicados entre bases de dados, artigos de opinião ou textos sem fundamentação científica adequada, bem como estudos cuja abordagem fosse estritamente clínica, desprovida de contextualização ambiental, social ou territorial. Também foram excluídas publicações com informações desatualizadas ou incompatíveis com o marco legal e institucional vigente no período analisado.

A análise dos materiais selecionados foi realizada por meio de leitura exploratória e interpretativa, seguida de sistematização temática dos conteúdos. Os documentos foram organizados em eixos analíticos relacionados ao arcabouço legal do saneamento, à organização institucional e regulatória do setor, à cobertura e qualidade dos serviços, às desigualdades regionais e territoriais e aos impactos epidemiológicos e socioeconômicos das doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado. A interpretação dos achados buscou estabelecer nexos entre a evolução das políticas públicas, a implementação da infraestrutura sanitária e os desfechos observados no campo da saúde coletiva, adotando-se uma perspectiva crítica e contextualizada.

Por se tratar de um estudo de natureza documental e bibliográfica, sem envolvimento direto de seres humanos ou acesso a dados individualizados, não houve necessidade de submissão a comitê de ética em pesquisa, uma vez que todas as informações analisadas são de domínio público ou provenientes de publicações científicas e documentos oficiais.

### 3. RESULTADOS

Os resultados evidenciam uma associação robusta e consistente entre a ampliação dos serviços de saneamento básico e a redução da morbidade, da mortalidade e do impacto econômico das doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado no Brasil, confirmando o saneamento como determinante estrutural central da saúde pública no país (Heller, 1997; World Health Organization [WHO], 2018).

A análise integrada de dados de saúde e saneamento demonstra que municípios com maior cobertura de abastecimento de água tratada e de coleta e tratamento de esgoto apresentam, de forma sistemática, menores taxas de internação por doenças de transmissão hídrica e feco-oral, especialmente diarréias infecciosas, hepatite A e gastroenterites, quando comparados àqueles com infraestrutura sanitária insuficiente ou inexistente (Instituto Trata Brasil, 2021; Teixeira et al., 2014).

Os dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS indicam que, no ano de 2019, foram registradas mais de 273 mil internações por doenças de veiculação hídrica no Brasil, sendo aproximadamente 70% concentradas em regiões com baixos índices de coleta e tratamento de esgoto, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste (Instituto Trata Brasil, 2021; IBGE, 2021).

A análise espacial dos indicadores revela desigualdades regionais acentuadas, uma vez que estados como Maranhão, Pará e Piauí apresentaram taxas de internação por diarréia até vinte vezes superiores às observadas em estados com maior cobertura de saneamento, como São Paulo e Rio de Janeiro, evidenciando o efeito territorial da ausência de infraestrutura sanitária adequada sobre os desfechos em saúde (Instituto Trata Brasil, 2021; Silva et al., 2022).

No que se refere à mortalidade infantil, os resultados indicam que municípios com acesso limitado aos serviços de saneamento básico apresentam taxas significativamente mais elevadas de óbitos em crianças menores de cinco anos por causas evitáveis, especialmente doenças diarreicas, reforçando a relação direta entre saneamento, nutrição, desenvolvimento infantil e sobrevivência (Silva et al., 2022; Teixeira et al., 2014).

Verificou-se ainda que a irregularidade no abastecimento de água, caracterizada por fornecimento intermitente, está associada ao aumento do armazenamento domiciliar inadequado, o que favorece a proliferação de criadouros do mosquito *Aedes aegypti* e contribui para maiores taxas de incidência de dengue, Zika e chikungunya em áreas urbanas periféricas (Faria et al., 2023; WHO, 2018).

Os resultados também indicam que municípios com manejo inadequado de resíduos sólidos e ausência de sistemas eficientes de drenagem urbana apresentam maior frequência de surtos de leptospirose durante períodos chuvosos, demonstrando a interdependência entre saneamento, eventos climáticos extremos e doenças tropicais negligenciadas (Pereira, 2014; Faria et al., 2023). Em relação à esquistossomose, os achados evidenciam a persistência da doença em áreas onde o esgoto não tratado continua sendo lançado diretamente em corpos hídricos, sobretudo em regiões rurais e periurbanas do



Nordeste e de Minas Gerais, confirmando que a ausência de tratamento de esgoto mantém ativo o ciclo de transmissão do parasita (Teixeira et al., 2014; Heller, 1997).

Sob a perspectiva econômica, os resultados demonstram que os gastos públicos com internações por doenças relacionadas ao saneamento representam um ônus significativo ao Sistema Único de Saúde, sendo estimado que a universalização do saneamento poderia reduzir substancialmente esses custos evitáveis ao longo do médio e longo prazo (Instituto Trata Brasil, 2021; Mendonça; Motta, 2007).

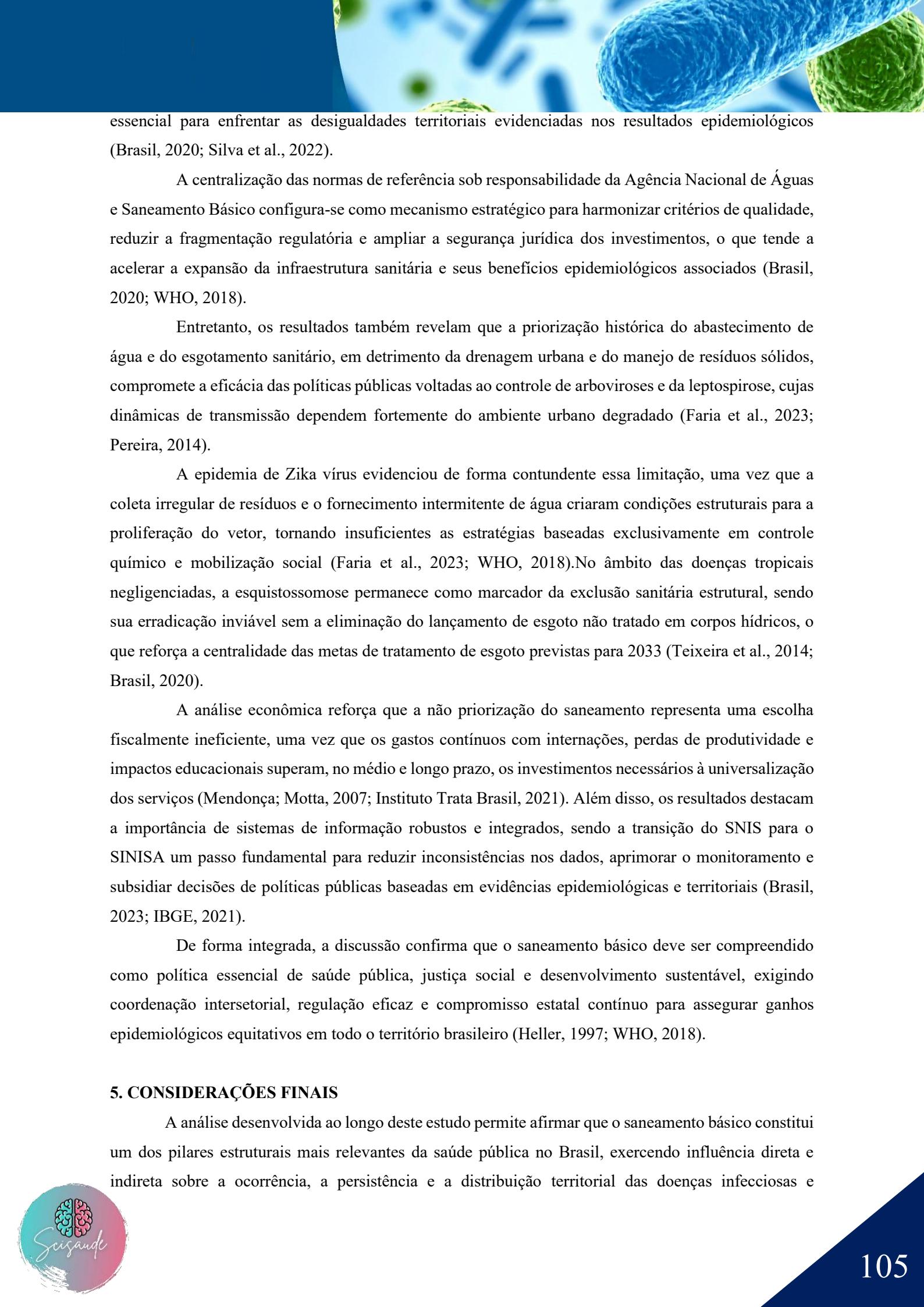
## 5. DISCUSSÃO

Os resultados corroboram de forma consistente a literatura nacional e internacional que reconhece o saneamento básico como uma das intervenções estruturais mais custo-efetivas para a prevenção de doenças infecciosas, superando, em muitos contextos, intervenções clínicas isoladas ou estratégias reativas de controle de vetores em termos de impacto populacional (Heller, 1997; WHO, 2018).

A persistência de elevadas taxas de morbidade por doenças de veiculação hídrica em determinadas regiões brasileiras indica que os avanços normativos introduzidos pela Lei nº 11.445/2007, embora tenham estruturado juridicamente o setor do saneamento básico no Brasil, não foram suficientes para assegurar a universalização efetiva dos serviços, especialmente em municípios com limitada capacidade técnica, administrativa e financeira (Brasil, 2007; Teixeira et al., 2014). A referida lei estabelece, em seu art. 3º, inciso I, que o saneamento básico compreende o conjunto integrado de “abastecimento de água potável, esgotamento sanitário, limpeza urbana e manejo de resíduos sólidos, e drenagem e manejo das águas pluviais urbanas” (Brasil, 2007, art. 3º, I), reconhecendo normativamente a relação indissociável entre infraestrutura sanitária e proteção da saúde coletiva (Heller, 1997).

serviços de saneamento básico, enquanto o art. 2º, inciso III, estabelece a “integralidade, compreendida como o conjunto de todas as atividades e componentes de cada um dos diversos serviços” (Brasil, 2007, art. 2º, I e III). Contudo, apesar de prever diretrizes gerais e atribuir aos titulares dos serviços a responsabilidade pela formulação de políticas e planos de saneamento, conforme disposto no art. 9º, inciso I, a lei não fixou metas quantitativas obrigatórias nem prazos vinculantes para a universalização, o que acabou por condicionar sua efetividade à capacidade institucional dos municípios (Brasil, 2007).

Essa lacuna normativa contribuiu para a manutenção de déficits estruturais de saneamento em territórios historicamente vulneráveis, perpetuando desigualdades regionais e a incidência elevada de doenças de transmissão hídrica, como evidenciado por estudos epidemiológicos nacionais (Teixeira et al., 2014; Mendonça; Motta, 2007; Instituto Trata Brasil, 2021). Nesse contexto, o Novo Marco Legal do Saneamento, instituído pela Lei nº 14.026/2020, representa uma inflexão relevante ao estabelecer metas quantitativas obrigatórias e ao promover a regionalização da prestação dos serviços, estratégia



essencial para enfrentar as desigualdades territoriais evidenciadas nos resultados epidemiológicos (Brasil, 2020; Silva et al., 2022).

A centralização das normas de referência sob responsabilidade da Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico configura-se como mecanismo estratégico para harmonizar critérios de qualidade, reduzir a fragmentação regulatória e ampliar a segurança jurídica dos investimentos, o que tende a acelerar a expansão da infraestrutura sanitária e seus benefícios epidemiológicos associados (Brasil, 2020; WHO, 2018).

Entretanto, os resultados também revelam que a priorização histórica do abastecimento de água e do esgotamento sanitário, em detrimento da drenagem urbana e do manejo de resíduos sólidos, compromete a eficácia das políticas públicas voltadas ao controle de arboviroses e da leptospirose, cujas dinâmicas de transmissão dependem fortemente do ambiente urbano degradado (Faria et al., 2023; Pereira, 2014).

A epidemia de Zika vírus evidenciou de forma contundente essa limitação, uma vez que a coleta irregular de resíduos e o fornecimento intermitente de água criaram condições estruturais para a proliferação do vetor, tornando insuficientes as estratégias baseadas exclusivamente em controle químico e mobilização social (Faria et al., 2023; WHO, 2018). No âmbito das doenças tropicais negligenciadas, a esquistossomose permanece como marcador da exclusão sanitária estrutural, sendo sua erradicação inviável sem a eliminação do lançamento de esgoto não tratado em corpos hídricos, o que reforça a centralidade das metas de tratamento de esgoto previstas para 2033 (Teixeira et al., 2014; Brasil, 2020).

A análise econômica reforça que a não priorização do saneamento representa uma escolha fiscalmente ineficiente, uma vez que os gastos contínuos com internações, perdas de produtividade e impactos educacionais superam, no médio e longo prazo, os investimentos necessários à universalização dos serviços (Mendonça; Motta, 2007; Instituto Trata Brasil, 2021). Além disso, os resultados destacam a importância de sistemas de informação robustos e integrados, sendo a transição do SNIS para o SINISA um passo fundamental para reduzir inconsistências nos dados, aprimorar o monitoramento e subsidiar decisões de políticas públicas baseadas em evidências epidemiológicas e territoriais (Brasil, 2023; IBGE, 2021).

De forma integrada, a discussão confirma que o saneamento básico deve ser compreendido como política essencial de saúde pública, justiça social e desenvolvimento sustentável, exigindo coordenação intersetorial, regulação eficaz e compromisso estatal contínuo para assegurar ganhos epidemiológicos equitativos em todo o território brasileiro (Heller, 1997; WHO, 2018).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida ao longo deste estudo permite afirmar que o saneamento básico constitui um dos pilares estruturais mais relevantes da saúde pública no Brasil, exercendo influência direta e indireta sobre a ocorrência, a persistência e a distribuição territorial das doenças infecciosas e



parasitárias associadas ao ambiente. A ausência ou precariedade dos serviços de abastecimento de água, esgotamento sanitário, manejo de resíduos sólidos e drenagem urbana cria condições propícias à transmissão de patógenos, à proliferação de vetores e à manutenção de ciclos epidemiológicos que afetam de forma desproporcional as populações socialmente vulneráveis.

Os resultados evidenciam que, apesar dos avanços normativos registrados nas últimas décadas, permanece um descompasso significativo entre o arcabouço legal do saneamento e sua efetiva implementação no território nacional. A existência de diretrizes e princípios gerais não foi suficiente para garantir, por si só, a universalização dos serviços, sobretudo em municípios marcados por limitações técnicas, administrativas e financeiras, o que contribuiu para a manutenção de desigualdades regionais expressivas nos indicadores de saúde.

Nesse contexto, observa-se que a persistência de doenças de veiculação hídrica, arboviroses e enfermidades tropicais negligenciadas não pode ser compreendida como resultado exclusivo de fatores biológicos ou comportamentais, mas como expressão de falhas estruturais na organização das políticas públicas de saneamento. A fragmentação da gestão, a insuficiência de investimentos contínuos e a baixa integração entre os setores de saúde, meio ambiente e planejamento urbano limitaram a capacidade de resposta do Estado frente a problemas historicamente conhecidos e amplamente evitáveis.

Além dos impactos sanitários, a precariedade do saneamento impõe custos econômicos elevados, tanto ao sistema público de saúde quanto à sociedade como um todo, por meio da perda de produtividade, do comprometimento do desenvolvimento infantil e da redução do potencial econômico dos territórios afetados. Esses efeitos reforçam a necessidade de compreender o saneamento como investimento estratégico de longo prazo, essencial para o desenvolvimento social e econômico sustentável.

A análise também destaca a importância do aprimoramento dos sistemas de informação e monitoramento, uma vez que a formulação, a execução e a avaliação de políticas públicas eficazes dependem da disponibilidade de dados confiáveis, atualizados e territorialmente sensíveis. A ausência de informações consistentes, especialmente em áreas rurais e comunidades isoladas, contribui para a invisibilidade de populações expostas a riscos sanitários elevados.

Dante desse cenário, torna-se evidente que a mitigação das doenças infecciosas associadas ao saneamento inadequado exige a consolidação de políticas públicas integradas, capazes de articular infraestrutura, regulação, financiamento e planejamento territorial, com atenção prioritária às regiões historicamente excluídas do acesso a serviços essenciais. A superação desse desafio demanda compromisso institucional contínuo, fortalecimento da governança e atuação intersetorial orientada por critérios de equidade e justiça social.

Por fim, conclui-se que a universalização do saneamento básico representa não apenas uma meta técnica ou administrativa, mas uma condição fundamental para a promoção da saúde, a redução das desigualdades e a garantia da dignidade humana, constituindo elemento indispensável para a construção



de um projeto de desenvolvimento que seja, ao mesmo tempo, socialmente justo e ambientalmente sustentável.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Decreto nº 7.217, de 21 de junho de 2010. Regulamenta a Lei nº 11.445, de 5 de janeiro de 2007, que estabelece diretrizes nacionais para o saneamento básico, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 22 jun. 2010.

BRASIL. Lei nº 11.445, de 5 de janeiro de 2007. Estabelece diretrizes nacionais para o saneamento básico; altera as Leis nos 6.766, de 19 de dezembro de 1979, 8.036, de 11 de maio de 1990, 8.666, de 21 de junho de 1993, 8.987, de 13 de fevereiro de 1995; revoga a Lei nº 6.528, de 11 de maio de 1978; e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 3, 8 jan. 2007.

BRASIL. Lei nº 14.026, de 15 de julho de 2020. Atualiza o marco legal do saneamento básico e altera a Lei nº 9.984, de 17 de julho de 2000, para atribuir à Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA) competência para editar normas de referência sobre o serviço de saneamento. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 1, 16 jul. 2020.

BRASIL. Ministério das Cidades. **Plano Nacional de Saneamento Básico (PLANSAB)**. Brasília: Ministério das Cidades, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/cidades/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/saneamento/plano-nacional-de-saneamento-basico-plansab>. Acesso em: 15 dez. 2025.

BRASIL. Ministério das Cidades. **Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental**. Diagnóstico Temático Serviços de Água e Esgoto: Visão Geral - Ano de Referência 2022. Brasília: SNSA, 2023.

FARIA, Marco Túlio da Silva et al. Saúde e saneamento: uma avaliação das políticas públicas de prevenção, controle e contingência das arboviroses no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1767-1776, jun. 2023.

HELLER, Léo. **Saneamento e saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 1997. 97 p.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Atlas de saneamento**: abastecimento de água e esgotamento sanitário. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. 190 p. ISBN 9786587201948.

INSTITUTO TRATA BRASIL. **Saneamento e doenças de veiculação hídrica**: ano base 2019. São Paulo: Instituto Trata Brasil, 2021. Disponível em: <https://tratabrasil.org.br>. Acesso em: 15 dez. 2025.

MASSA, Kaio Henrique Correa et al. Saneamento básico e saúde autoavaliada nas capitais brasileiras: uma análise multinível. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 23, e200050, 2020.

MENDONÇA, Mário Jorge Cardoso de; MOTTA, Ronaldo Seroa da. Saúde e saneamento no Brasil. **Planejamento e Políticas Públicas**, Brasília, n. 30, p. 15-30, jun./dez. 2007.





PEREIRA, Carlos Alexandre Rodrigues. **Custo social da leptospirose no Brasil e o efeito de chuvas extremas em Nova Friburgo para o incremento de casos da doença.** 2014.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

SILVA, Kelen Rossales da et al. Saneamento básico e mortalidade infantil: uma análise via painel espacial para os municípios brasileiros. **Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos**, v. 16, n. 1, p. 29-56, 2022.

TEIXEIRA, Júlio César et al. Estudo do impacto das deficiências de saneamento básico sobre a saúde pública no Brasil no período de 2001 a 2009. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 87-96, mar. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on sanitation and health.** Geneva: World Health Organization, 2018. 220 p. ISBN 978-92-4-151470-5.

