



FEBRE AMARELA

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



1.1- INTRODUÇÃO

Doença infecciosa aguda, não contagiosa, transmissível por picada de mosquito (*Haemagogus* e *Sabethes*, no ciclo silvestre, e *Aedes*, no ciclo urbano).

O agente etiológico (o vírus da febre amarela) é um arbovírus do gênero *Flavivirus*.

No meio urbano, o único hospedeiro é o homem; no ciclo silvestre, o principal hospedeiro é o macaco. No Brasil, a febre amarela silvestre é endêmica na região amazônica e no Planalto Central. O último caso de febre amarela urbana ocorreu no Acre em 1942.

A maioria dos casos se manifesta de forma leve, como uma gripe. No entanto, cerca de 20% dos casos ocorrem de forma grave, apresentando-se com icterícia, febre e manifestações hemorrágicas, podendo levar a insuficiência renal e hepática. O óbito acontece nas formas graves em torno de 20 a 50%, geralmente, entre o sétimo e o décimo dia da doença.

Em Minas Gerais, no ano de 2001, na região centro-oeste do estado, foram registrados 32 casos confirmados de febre amarela, sendo que 16 evoluíram para óbito.

O controle da febre amarela consiste na vacinação e no combate ao vetor urbano.

1.2-QUADRO CLÍNICO

É INDISPENSÁVEL INTERROGAR O PACIENTE SOBRE VACINAÇÃO PRÉVIA CONTRA FEBRE AMARELA.

- Período de Incubação: 3 a 6 dias
- Apresentação súbita
- Anorexia
- Febre
- Cefaléia
- Dor muscular
- Calafrios
- Congestão conjuntival

Após dois ou três dias ocorre evolução para cura espontânea (na maioria dos casos). Em 20% dos casos há evolução para as formas graves. Nestes casos, após dois dias de melhora aparente, encontramos:

- Exacerbação dos sintomas
- Dor abdominal
- Diarréia
- Vômito (pode ser hemorrágico : “vômito negro”)
- Icterícia
- Febre alta com bradicardia relativa (sinal de Faget)



- Dor lombossacral
- Prostração
- Fenômenos hemorrágicos (gengivorragia, hemorragia respiratória, epistaxe, equimoses, melena, metrorragia e outros)
- Alterações urinárias (oligúria, anúria, proteinúria e insuficiência renal)

O período de convalescença pode ser prolongado, cursando com astenia importante por até duas semanas. As transaminases podem permanecer aumentadas por mais de dois meses.

1.3-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Qualquer doença que simule quadros gripais, nas formas leves
- Hepatite viral
- Malária
- Leptospirose
- Febre Tifóide
- Toxicidade a drogas
- Dengue Hemorrágico
- Infecção pelo vírus Sabiá
- Outras febres hemorrágicas

É MUITO IMPORTANTE ANOTAR VIAGENS RECENTES FEITAS PELO PACIENTE, PRINCIPALMENTE PARA EXCLUIR DOENÇAS POUCO COMUNS NO NOSSO MEIO.

1.4-DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- HEMOGRAMA: mostra leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e anemia (devido aos sangramentos).
- VHS: está muito baixa.
- COAGULOGRAMA: aumento do PTTa e do tempo de protrombina.
- TRANSAMINASES: mostram-se muito aumentadas, acima de 1000.
- BILIRRUBINAS: encontram-se aumentadas.
- FOSFATASE ALCALINA: está, geralmente, normal.



1.5-DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- SOROLOGIA: MAC-ELISA: positivo após 6 dias de doença. Deverá ser repetido após 14 dias, se a primeira amostra vier negativa. A positividade para anticorpos da classe IgM indica infecção aguda.

Outros exames sorológicos que podem ser feitos: inibição da hemaglutinação, fixação de complemento, imunofluorescência indireta e neutralização. Em alguns casos amostras pareadas podem ser necessárias para que se estabeleça o diagnóstico.

O exame sorológico **disponível na FUNED é o MAC – ELISA.**

- DETECÇÃO DO VÍRUS: será possível a detecção do vírus no sangue através do PCR (polimerase chain reaction) ou o isolamento viral até o quinto dia da doença.
- Caso o paciente vá a óbito, poderá ser detectado o vírus em fragmento de fígado, por PCR, imunofluorescência direta ou hibridização. **CONTRA-INDICA-SE** biópsia hepática em paciente vivo.

A FUNED realiza exames de isolamento viral e sorologias (vide anexo laboratorial).

1.6-ORIENTAÇÃO PARA COLETA DAS AMOSTRAS:

a) CASOS COM ATÉ 5 DIAS DE HISTÓRIA:

- Coletar 10 ml de sangue total em frasco estéril (preferencialmente vacutainer) para isolamento viral;
- Centrifugar e armazenar o soro em frasco estéril e congelar em freezer a menos setenta graus ou em nitrogênio líquido. Caso não seja possível o congelamento, o soro deve ser conservado em banho de gelo por, no máximo, 24 horas.
- Realizar nova coleta de sangue na semana seguinte (seis dias após o aparecimento dos primeiros sintomas), destinada à sorologia.

b) CASOS COM MAIS DE 5 DIAS DE HISTÓRIA:

- Coletar 10ml de sangue em frasco estéril (preferencialmente vacutainer) para sorologia;
- Centrifugar e armazenar o soro em frasco estéril e conservar a 4° C (geladeira) até, no máximo, uma semana.

ENCAMINHAR AS AMOSTRAS, ACOMPANHADAS DAS FICHAS EPIDEMIOLÓGICAS DEVIDAMENTE PREENCHIDAS, EM CAIXAS TÉRMICAS (ISOPOR) COM GELO PARA O LACEN.

COMUNICAR IMEDIATAMENTE AO LABORATÓRIO SOBRE O ENVIO DAS AMOSTRAS.



1.7-TRATAMENTO

Consiste em cuidados suportivos (hidratação, correção dos distúrbios metabólicos, correção da hipotensão, hemotransfusão e outros) e terapia intensiva, quando indicada.

Deve-se evitar o uso de salicilatos (podem levar à piora da hemorragia e à acidose). Prefere-se o uso de paracetamol.

1.8-PREVENÇÃO:

a) NOTIFICAR TODO CASO SUSPEITO

b) COMBATE AO VETOR URBANO

- Instrução e participação da comunidade para eliminação dos criadouros (coleções de água domiciliares e peridomiciliares).
- Uso de larvicidas nos reservatórios de água.
- Os recipientes que não podem ser tampados devem ser escovados semanalmente ao se realizar a troca da água.

c) VACINAÇÃO:

- A vacina é de vírus vivo atenuado, conferindo imunidade em mais de 95% dos vacinados. Os anticorpos se desenvolvem após dez dias da vacinação. Menos de 10% dos vacinados podem apresentar reações adversas à vacina. A maioria das reações é leve, como: cefaléia, febre e mal-estar.
- A vacina é contra-indicada em pacientes com imunodeficiência, em menores de seis meses e em gestantes.



DENGUE

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



2.1-INTRODUÇÃO

Doença infecciosa aguda febril, potencialmente grave, causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*. Existem quatro sorotipos de vírus do dengue, denominados pelos números 1, 2, 3 e 4.

O dengue é transmitido ao ser humano por picada de mosquito do gênero *Aedes*. Não ocorre infecção de pessoa a pessoa (diretamente). O hospedeiro vertebrado é o homem, sendo fonte de infecção.

O dengue hemorrágico, forma grave da doença, pode ocorrer mesmo sem a infecção prévia pelo vírus do dengue, mas é mais freqüente quando uma pessoa se infecta por um sorotipo e se reinfecta por outro sorotipo. A base fisiopatológica do dengue hemorrágico é uma resposta imune anômala causando um aumento da permeabilidade vascular endotelial que leva a um aumento do hematócrito, a uma queda da pressão arterial, ao choque hipovolêmico e manifestações hemorrágicas associadas à plaquetopenia. É importante lembrar que, nos casos de dengue, **o choque e o óbito podem acontecer na ausência de fenômenos hemorrágicos.**

Em Minas Gerais, em 2001, foram registrados 18000 casos confirmados de dengue, sendo que oito casos evoluíram para a forma hemorrágica (um paciente evoluiu para óbito).

2.2-QUADRO CLÍNICO:

É IMPORTANTE PERGUNTAR AO PACIENTE SOBRE ANTECEDENTE DE DIAGNÓSTICO DE DENGUE.

a) FORMA CLÁSSICA

- Pode ser assintomática ou se manifestar como um quadro gripal
- Apresentação súbita
- Período de incubação: 2 a 8 dias
- Febre alta (durando, em média, 6 a 8 dias)
- Cefaléia
- Dor retroorbitária
- Mialgia
- Artralgia
- Microadenopatia
- Náuseas e vômitos
- Diarréia
- Dor abdominal
- Dor lombar e em membros inferiores
- Alterações de pele e mucosa: petéquias (podem surgir, principalmente, no palato e em membros inferiores), exantema centrífugo escarlatiniforme ou máculo-papular. Durante a remissão, o exantema pode cursar com prurido
- Pode haver manifestação hemorrágica (mesmo sendo a forma clássica), como epistaxe, gengivorragia e hemorragia digestiva



O período de convalescença, nas duas formas de apresentação da doença, pode levar semanas, com manifestação de astenia pelo paciente.

b) FORMA HEMORRÁGICA

- As mesmas manifestações da forma clássica, inicialmente.
- Os fenômenos hemorrágicos ocorrem no segundo ou terceiro dia da doença e manifestam-se principalmente em pele e tubo digestivo, podendo também surgir metrorragias, epistaxes, gengivorragias e outros sangramentos. O sangramento de SNC é pouco comum.
- O fígado pode estar pouco aumentado e doloroso, indicando maior possibilidade de evolução para forma grave da doença.
- Pode ocorrer choque e coagulação intravascular disseminada.
- O baço não costuma ser palpável.

2.3-DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **HEMOGRAMA:** o aumento de 20% do valor habitual do hematócrito caracteriza o dengue hemorrágico. Quando não se conhece o valor habitual do hematócrito, considera-se acima de 45% valor aumentado. É comum a leucopenia com linfocitopenia. A presença de leucocitose com desvio à esquerda torna necessário o afastamento de complicação bacteriana. Número de plaquetas inferior a 100000 deve atentar para possibilidade de evolução para formas graves.
- **TRANSAMINASES:** apresentam aumento discreto.
- **OUTRAS:** alteração nas provas de coagulação, hipoproteinemia, hiponatremia, acidose metabólica.
- **É FUNDAMENTAL A COLETA DE SANGUE PARA CULTURA**, bem como outros exames, de acordo com a apresentação e com a gravidade do caso, na tentativa de se excluir outras doenças infecciosas, como choque séptico, endocardite, meningite, doença meningocócica e outras. Se o clínico estiver diante de um caso de paciente com queda do sensório, ou paciente com rigidez de nuca ou quando há dúvida se se trata de meningite, é imprescindível o EXAME LIQUÓRICO, desde que não haja contra-indicação.

2.4-PROVA DO LAÇO:

A prova do laço positiva é mais comum no dengue hemorrágico. Esta prova é realizada inflando-se o manguito do esfigmomanômetro na pressão média entre a pressão arterial máxima e a mínima do paciente, mantendo-se esta pressão por **cinco** minutos; quando positiva aparecem petéquias sob o aparelho ou abaixo do mesmo. Se o número de petéquias for de 20 ou mais por polegada (2,3 cm²), essa prova é considerada fortemente positiva. O teste pode ser negativo ou levemente positivo durante a fase de choque, tornando-se positivo na fase de recuperação do choque.



2.5-CLASSIFICAÇÃO DO DENGUE HEMORRÁGICO, SEGUNDO A OMS

- Grau I: plaquetopenia + hemoconcentração + prova do laço positiva.
- Grau II: plaquetopenia + hemoconcentração + sangramento espontâneo.
- Grau III: plaquetopenia + hemoconcentração + insuficiência circulatória: pulso fino, queda de 20mmHg ou mais na pressão arterial, extremidades frias e pegajosas, agitação.
- Grau IV: choque profundo, ausência de pulso e de pressão arterial.

2.6-DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- SOROLOGIA:

- MAC-ELISA: detecção de IgM por ensaio imunoenzimático sela o diagnóstico. Caso a sorologia seja negativa (IgM e IgG), repetir o exame após 14 dias para observar o aumento da titulação de IgG. O teste é positivo, em 80% dos casos, a partir do 5º dia da doença, podendo permanecer positivo por 2 a 3 meses.

- Inibição da hemaglutinação.
- Teste de neutralização.

- DETECÇÃO DO VÍRUS DO DENGUE:

O isolamento do vírus pode ser feito por cultura (por inoculações em culturas celulares de mosquitos ou camundongos). Pode-se também estabelecer o diagnóstico virológico através da pesquisa de antígenos virais por radioensaio ou testes imunoenzimáticos, hibridização “in situ” e detecção do genoma viral por RT-PCR (reação em cadeia da polimerase empregando transcriptase reversa). A detecção do vírus pode ser feita até o 4º dia da doença.

2.7- TÉCNICA PARA COLETA DO MATERIAL PARA SOROLOGIA E ISOLAMENTO VIRAL

- SANGUE

- Deve ser colhido em tubo (estéril, se for para isolamento viral) hermeticamente fechado, com tampa rosca ou em tubos com vácuo. Deve ser coletado 10ml de sangue (no mínimo 5ml). Nos casos de óbito, o sangue deve ser colhido diretamente do coração.
- Centrifugar a 1500 rpm durante 10 minutos. Se não houver centrífuga, deixar repousar na temperatura ambiente por 2 a 24 horas (se for para sorologia) ou na geladeira a 4° C (fora do congelador) por um período máximo de 6 horas (se for para isolamento viral). O soro deve ser decantado ou aspirado com pipeta Pasteur e congelado imediatamente a menos 20° C (se for para sorologia) ou a menos 70°C (se for para isolamento viral).
- Em caso de óbito, poderá ser feito exame de víscera (como: baço, fígado, linfonodo ou pulmão). O tecido deverá ser colhido, preferencialmente, com até 8 horas do óbito.



- Os fragmentos de tecidos devem ter, pelo menos, 1cm. O material deverá ser colocado em frascos estéreis com tampa rosca, em duas amostras: uma congelada a menos 70° C (para isolamento viral) e outra fixada em formalina tamponada a temperatura ambiente (para detecção de antígenos virais ou para histopatologia).

- CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS

- O soro para sorologia poderá permanecer em geladeira por até dez dias e, em seguida, conservado a menos 20° C (no freezer) até o momento do transporte ou da realização dos testes. Os tubos com o soro deverão ser enviados em sacos plásticos e colocados em caixa de isopor com gelo.

- O soro destinado a isolamento viral pode ficar a 4° C, no máximo por 6 horas. Assim que possível, o soro deverá ser congelado no freezer a menos 70° C ou no nitrogênio líquido.

Na FUNED estão disponíveis sorologia e isolamento do vírus (vide anexo laboratorial)

2.8-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

a) DENGUE CLÁSSICO:

- Gripe
- Rubéola
- Sarampo
- Escarlatina
- Leptospirose, forma anictérica
- Pielonefrites
- Faringites

b) DENGUE HEMORRÁGICO:

COMO FEBRE AMARELA É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DENGUE, É MUITO IMPORTANTE SABER SE O PACIENTE JÁ FOI VACINADO CONTRA FEBRE AMARELA.

- Choque séptico
- Meningococcemia
- Meningoencefalites
- Febre amarela
- Leptospirose
- Malária
- Hepatite infecciosa
- Febre maculosa
- Outras febres hemorrágicas
- Endocardites



É MUITO IMPORTANTE PERGUNTAR AO PACIENTE A RESPEITO DE VIAGENS RECENTES PARA A EXCLUSÃO DE DOENÇAS POUCO COMUNS EM NOSSO MEIO.

2.9-TRATAMENTO

a) CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Não existe tratamento específico, devendo-se hidratar o paciente e adotar medidas suportivas.
- Deve-se evitar o uso de salicilatos e anti-inflamatórios não hormonais devido ao risco de sangramento. Opta-se, como medicação sintomática, pelo paracetamol ou dipirona.
- A hidratação é de fundamental importância, devendo ser vigorosa e oral, quando o quadro permitir, ou venosa, nos casos graves (vide abordagem do choque).
- É também imprescindível o afastamento de outras doenças, como choque séptico e meningite, nos casos graves, mesmo em situação de epidemia.
- Caso haja suspeita de dengue hemorrágico, o paciente deverá ser hospitalizado e submetido, diariamente, à prova do laço, dosagem de plaquetas e hematócrito para detecção de alterações precocemente.
- Avalia-se necessidade de hemotransfusão, no caso de sangramento importante ou queda brusca do hematócrito com repercussão hemodinâmica.
- Em casos de diarreia contra-indica-se o uso de anti-diarréicos. Nestes casos o aporte hídrico deve ser aumentado.

b) DENGUE HEMORRÁGICO/ CHOQUE DO DENGUE

CHOQUE: incapacidade do sistema circulatório em prover adequada perfusão e oxigenação dos tecidos, levando a uma perversão do metabolismo normal rumo ao metabolismo anaeróbico, com redução da eficiência na produção de energia e acúmulo de ácido lático.

SINAIS DE ALERTA

- Dor abdominal intensa e contínua
- Vômitos persistentes
- Hepatomegalia dolorosa
- Derrames cavitários
- Cianose
- Hipotensão arterial, postural ou PA convergente
- Diminuição da diurese
- Agitação ou letargia
- Pulso rápido e fraco
- Extremidades frias
- Diminuição da temperatura com sudorese
- Taquicardia
- Aumento do hematócrito



RECONHECIMENTO DO CHOQUE:

- Alteração do estado de consciência (ansiedade, confusão mental, agitação, sonolência e coma)
- Taquicardia
- Taquipnéia
- Diminuição da perfusão capilar periférica
- Diminuição do débito urinário
- Cianose perioral
- Extremidades frias
- Pulso fino
- Hipotensão

CONTAGEM DE PLAQUETAS MENOR OU IGUAL A $100.000/\text{mm}^3$, AUMENTO DO HEMATÓCRITO EM 20% DO VALOR BASAL OU O HEMATÓCRITO ACIMA DE 45% DEFINE EVOLUÇÃO PARA DENGUE HEMORRÁGICO OU CHOQUE DO DENGUE.

ABORDAGEM DO PACIENTE COM CHOQUE

- Manter fluxo adequado de oxigênio.
- Monitorar sinais vitais.
- Puncionar dois acessos venosos de grossos calibres (jelco 16 ou 14).
- Evitar punção de subclávia ou jugular por causa do risco de sangramento.
- Infundir 10 a 20 ml/kg/h de soro fisiológico (0,9%) ou de ringer lactato de forma rápida. Pacientes idosos (> 55anos) ou cardiopatas iniciar com 250 a 350ml de cristalóide verificando presença de congestão pulmonar, B3 ou outros sinais de intolerância cardíaca.
- Realizar coleta de sangue para exames e prova cruzada (vide diagnóstico laboratorial).
- Passar sonda vesical de demora para controle de diurese.
- Avaliar o paciente em intervalos de 15 a 30 minutos. Observar : redução da FC, melhora da PA, estado de consciência, pulso e diurese (superior a 0,5 ml/kg/h).
- Medir hematócrito e débito urinário de 2/2horas.
- Após 02 horas, se persistir instabilidade hemodinâmica, usar albumina humana a 20% (3 ml/kg/h). Não usar colóides sintéticos se houver alterações de coagulação.
- Se não houver melhora deve-se dissecar veia e monitorar PVC.
- Fazer teste volêmico, se a PVC estiver baixa, manter hidratação até a normalização da PA. Se persistir hipotensão com elevação da PVC deve-se iniciar aminas vasoativas (vide esquema abaixo).
- Continuar a reposição hídrica por 24 a 72 horas e após a melhora dos sinais vitais e queda do hematócrito, reduz-se a infusão para 30 ml/Kg/dia com 1/3 de solução salina e 2/3 de soro glicosado a 5%.
- A queda do hematócrito com ausência de melhora do quadro hemodinâmico em pacientes recebendo hidratação adequada sugere sangramento interno, sendo, nestes casos, indicada hemotransfusão.
- Realizar hematócrito, plaquetas, coagulograma e prova do laço diariamente.



- Solicitar radiografia de tórax rotineiramente e sempre que houver suspeita de derrame pleural ou congestão pulmonar.
- Sugestões para o uso de drogas vasoativas:
 - 1) Resposta insatisfatória à reposição hídrica adequada, como a persistência da hipotensão:
 - Noradrenalina (1amp. 4mg/ml de noradrenalina + 246ml SGI 5% = 16µg/ml): 0,03 a 0,3µg/Kg/min, aumentando-se a dose até obtenção de melhora ou
 - Dopamina (400ml SGI 5% + 100ml de dopamina = 1mg/ml): 10µg/Kg/min, aumentando-se a dose até obtenção de melhora, ou
 - Adrenalina (2 amp. 1:1000 + 248ml de SGI5% = 8µg/ml): 0,02 a 2µg/Kg/min, aumentando-se a dose até obtenção de melhora.
 - 2) Casos de intolerância cardíaca, como presença de B3 e congestão pulmonar:
 - Dobutamina (230ml SGI5% + 20ml de dobutamina = 1mg/ml): 2 a 40µg/Kg/min, aumentando-se para 10, 15 e 20µg/Kg/min, a cada 15 minutos até que se obtenha resposta satisfatória. Na ausência de resposta a dobutamina deve-se associar outro simpaticomimético conforme esquema já descrito no item 1.

O DENGUE HEMORRÁGICO OU O CHOQUE DO DENGUE PODE EVOLUIR PARA O ÓBITO EM POUCAS HORAS, CASO O TRATAMENTO NÃO SEJA PRONTAMENTE INSTITUÍDO.

CRITÉRIOS PARA ALTA EM PACIENTES COM DENGUE HEMORRÁGICO OU DENGUE CLÁSSICO GRAVE:

- Ausência de febre durante 24 horas, sem uso de terapia antitérmica.
- Melhora dos sintomas e do estado geral.
- Sinais vitais estáveis.
- Prova do laço negativa.
- Hematócrito normal e estável nas últimas 24 horas.
- Plaquetas em ascensão acima de 50 000/mm³.
- Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.
- Ausência de sangramento

OBS.: O período médio de afastamento do trabalho é de 10 dias. A convalescença pode acompanhar-se de fadiga por um período prolongado.

2.10-PREVENÇÃO

a) Todo caso suspeito deve ser notificado, para que se possam intensificar as medidas preventivas.

b) Redução da infestação domiciliar, sendo importante a participação da comunidade, já que 80% dos focos situam-se no peridomicílio. É importante o combate às formas larvárias, eliminando-se depósitos de água limpa (vasos de plantas, latas destampadas, pneus velhos, garrafas ou qualquer recipiente que possa reter água). As formas aladas do mosquito são combatidas com borrifação de inseticidas.



c) É importante lembrar que o *Aedes aegypti* pica durante o dia, não sendo, nesse caso, útil o uso de mosquiteiros.

d) Não há, até o momento, vacina eficaz contra dengue.



LEPTOSPIROSE

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



3.1- INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa aguda febril causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, podendo acometer o ser humano, animais domésticos e selvagens, constituindo-se numa das mais importantes zoonoses do nosso meio. É uma doença que ocorre no mundo inteiro, exceto nas regiões polares.

Embora na maioria das vezes seja oligo ou assintomática, em 10% dos casos a doença se apresenta de forma grave, cursando com icterícia, manifestações hemorrágicas e insuficiência renal (doença de Weil).

Vários animais podem ser a fonte de infecção da leptospirose (como os suínos, ovinos, caprinos, eqüinos e até o cão), mas o **rato** (principalmente o rato de esgoto) é o **portador são universal**, sendo considerado o principal reservatório da doença.

A leptospirose deve ser lembrada quando houver antecedentes de contato com águas contaminadas com urina de ratos (inundações, limpeza de bueiros ou fossas). A infecção se dá através de pele lesada (e pele íntegra, quando a exposição é prolongada), mucosa e ingestão de água ou alimentos contaminados pela *Leptospira*. Sangue, tecidos e órgãos de animais infectados também podem ser fonte de infecção.

A leptospirose é uma doença profissional, sendo mais comum em agricultores, principalmente os que lidam com plantação de arroz, estivadores, trabalhadores da construção civil, militares, veterinários, pessoas que trabalham na rede de esgoto, entre outras. Atividades recreativas, como pescaria e natação, também estão relacionadas com a infecção pela *Leptospira*.

3.2-QUADRO CLÍNICO

O período de incubação é de 7 a 10 dias, podendo ter extremos de 1 a 20 dias.

a) FORMA ANICTÉRICA:

- Pode ser inaparente, se manifestar como quadro gripal ou pode se apresentar de forma bifásica:

⇒ PRIMEIRA FASE (Fase de leptospiremia)

- Apresentação súbita com febre alta contínua e calafrios
- Mialgia intensa e generalizada, principalmente nas panturrilhas
- Cefaléia e dor retroorbitária
- Dor abdominal
- Artralgia
- Fotofobia
- Náuseas, vômitos
- Diarréia
- Hiperemia conjuntival
- Hemorragias subconjuntivais



- Linfadenomegalia
- Faringite
- Tosse

PERÍODO DE REMISSÃO:

Após quatro a sete dias da doença, pode haver desaparecimento dos sintomas por dois a três dias, com ressurgimento da doença, conferindo à leptospirose um caráter bifásico.

⇒ SEGUNDA FASE DA DOENÇA:

(esta fase ocorre apenas em alguns pacientes e é também chamada **fase imune** da doença)

- Caracteriza-se pelo aparecimento de meningite (com bom prognóstico), semelhante à meningite virótica. Outras alterações neurológicas descritas são: encefalites, nistagmo, radiculites, paralisias focais, convulsões e outras. Pode também ocorrer hemorragia cerebral ou meníngea.
- Surgimento de exantema macular, maculopapular, eritematoso, urticariforme, petequial ou hemorrágico.
- Uveíte: pode surgir de três semanas a até um ano após o desaparecimento dos sintomas.

b) FORMA ICTÉRICA (SÍNDROME DE WEIL) :

- Ocorre em 10% dos casos.
- Não costuma ocorrer de forma bifásica.
- A partir do terceiro dia da doença surge a icterícia, já caracterizando quadro grave. A icterícia é descrita como icterícia rubínica ou alaranjada, devido à associação do aumento de bilirrubinas com a vasodilatação cutânea atribuída a vasculite.
- Surgem manifestações hemorrágicas (petéquias, sufusões hemorrágicas, epistaxe, hemorragia digestiva e outras).
- O paciente pode apresentar tosse com ou sem hemoptóicos, dispnéia e até quadro de hemorragia pulmonar maciça levando ao óbito.
- Surge disfunção renal decorrente da desidratação, dos fenômenos hemorrágicos, da nefrite intersticial ou, mais raramente, da disfunção miocárdica. O volume urinário pode estar aumentado, normal ou reduzido.
- A miocardite levando à insuficiência cardíaca é pouco freqüente.
- A hepatomegalia, ao contrário da esplenomegalia, é comum.
- A síndrome de Weil na criança é pouco comum, devendo-se afastar outras causas, como sepsis.
- A morte na leptospirose é limitada aos casos da doença de Weil e é decorrente, na maioria dos casos, a fenômenos hemorrágicos ou a alterações cardíacas.

OBS: A icterícia rubínica não é achado exclusivo da leptospirose.
A fase de convalescença na leptospirose leva duas a três semanas.



3.3-EXAMES COMPLEMENTARES:

- **HEMOGRAMA:** mostra leucocitose com neutrofilia e desvio a esquerda, às vezes com reação leucemóide, trombocitopenia, aumento do hematócrito (devido à desidratação), anemia (mais comum na doença de Weil, independentemente da ocorrência de fenômenos hemorrágicos).
- **VHS:** está comumente elevada (ao contrário do que ocorre na febre amarela).
- **ATIVIDADE DA PROTROMBINA:** pode estar reduzida nas formas ictéricas.
- **FUNÇÃO RENAL:** está alterada nas formas graves (ictéricas).
- **POTÁSSIO:** ao contrário das outras causas de disfunção renal, o potássio está persistentemente normal ou baixo.
- **GASOMETRIA:** mostra, comumente, acidose.
- **TRANSAMINASES:** geralmente não ultrapassam quatro vezes o valor de referência, o que auxilia na diferenciação diagnóstica de hepatite e febre amarela.
- **BILIRRUBINAS:** há aumento das duas frações, na forma ictérica (síndrome de Weil), mas com predomínio da bilirrubina direta. As bilirrubinas aumentam de forma rápida para níveis muito altos, não sendo raro encontrarmos valores superiores a 40mg%.
- **ELETROCARDIOGRAMA:** são comuns as alterações do ECG nas formas graves, sendo freqüentes as alterações de repolarização ventricular e a fibrilação atrial. Podemos observar também: bloqueios átrio-ventriculares, bloqueios de ramo, ritmo juncional e sobrecargas ventriculares e atriais.
- **RADIOGRAFIA DE TÓRAX:** é comum o infiltrado intersticial difuso. Quando surgir derrame pleural ou consolidação é importante afastar infecção bacteriana.
- **LÍQUOR:**
CASO NÃO HAJA CONTRA-INDICAÇÃO, TODO PACIENTE APRESENTANDO FEBRE E SINAIS MENÍNGEOS DEVERÁ SER SUBMETIDO À PUNÇÃO LIQUÓRICA NA TENTATIVA DE SE AFASTAR MENINGITE, mesmo quando a principal hipótese diagnóstica é a leptospirose.

O líquido deverá ser enviado para rotina (glicose, proteína, citologia, citometria) e para bacteriologia (Gram e cultura).

Na **leptospirose** é comum o comprometimento meníngeo. O líquido geralmente mostra pleocitose discreta com predomínio de mononucleares, proteínas discretamente aumentadas, glicose normal e ausência de bactérias no Gram.

3.4-DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

a) SOROLOGIA:

O sangue para pesquisa de anticorpos deverá ser colhido, preferencialmente, no final da primeira semana da doença e início da segunda semana. Deverão ser feitas coletas pareadas (com intervalo de duas semanas) para que se possa documentar o aumento da titulação: o aumento de quatro vezes o valor inicial indica vigência da infecção.



A MÁ INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES SOROLÓGICOS PODERÁ LEVAR A UM FALSO DIAGNÓSTICO DE LEPTOSPIROSE E, CONSEQÜENTEMENTE, A UM RETARDO NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS GRAVES, COMO: MENINGITE BACTERIANA, MENINGOCOCCEMIA, SEPSIS, ENDOCARDITE E OUTRAS (vide diagnóstico diferencial).

- MICROAGLUTINAÇÃO: é considerado padrão ouro no diagnóstico de leptospirose, estando disponível apenas em laboratório de referência. É considerada positiva quando o título for igual ou superior a 1: 800. É um exame muito sensível e extremamente específico para leptospirose.
- MACROAGLUTINAÇÃO
- ELISA

Os exames de macro e microaglutinação estão disponíveis na FUNED (vide anexo laboratorial).

b) CULTURA:

Poderá ser feita cultura do **sangue** ou do **líquor** durante a **primeira semana** da doença, sendo usados os meios de Fletcher ou de Stuart. O crescimento se dá após cinco a dez dias, podendo levar dois meses.

A cultura de **urina** deverá ser feita após a **segunda semana** da doença, tendo uma sensibilidade e especificidade mais baixas que as culturas do sangue e do líquido.

3.5-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Sepsis
- Meningites e meningoencefalites
- Malária
- Hantavirose
- Hepatites
- Febre amarela
- Infecções respiratórias
- Endocardites
- Dengue
- Sarampo
- Rubéola
- Pielonefrites
- Faringites
- Colecistite
- Febre Maculosa

EM TODO CASO DE DOENÇA FEBRIL A ESCLARECER É IMPRESCINDÍVEL PESQUISAR SE O PACIENTE FEZ ALGUMA VIAGEM RECENTE, SE TEVE CONTATO COM ÁGUA CONTAMINADA OU COM ANIMAIS.



3.6-TRATAMENTO

Ⓟ Todos os pacientes ictericos com suspeita de leptospirose devem ser internados, devido ao potencial de gravidade desses doentes.

Ⓟ O item mais importante do tratamento da leptospirose é a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico.

a) HIDRATAÇÃO:

É fundamental manter o paciente hidratado. Se for possível, deve ser feita hidratação oral, aumentando-se o aporte hídrico mesmo nos pacientes hidratados. Deve-se evitar a ingestão de sucos e refrigerantes, pelo risco de diarreia osmótica. A alimentação deve ser mantida.

Os pacientes com doença de Weil são os que geralmente necessitam de hidratação venosa.

b) TRATAMENTO DIALÍTICO:

Critérios para indicação de diálise nos pacientes que desenvolvem insuficiência renal:

- Uréia acima de 200mg/dl, acompanhada de piora clínica
- Sobrecarga hídrica
- Clínica de uremia (sangramento, pericardite, alterações do nível de consciência)
- Hiperpotassemia (pouco comum) refratária ao tratamento clínico

Na maioria das vezes opta-se pela diálise peritoneal, caso não haja contra-indicação.

c) ANTIBIOTICOTERAPIA:

É controverso o uso de antibiótico após quatro dias de doença, sendo bem estabelecido nos primeiros quatro dias. A maioria dos casos evolui para recuperação sem tratamento específico.

Drogas usadas:

- PENICILINA CRISTALINA 6 a 12 milhões de unidades/dia divididas em 6 doses, sendo indicada nos casos em que a via parenteral é necessária (principalmente nas formas ictericas).
- DOXICICLINA 100 mg 12/12 horas ou TETRACICLINA 25 a 50 mg/Kg/dia de 6/6 horas: usadas em pacientes acima de oito anos nas formas leves. É contra-indicada em gestantes.
- AMPICILINA 50 mg/Kg/dia: indicada para tratamento de casos leves em gestantes e em crianças.
- ERITROMICINA 30 mg/Kg/dia: usada em pacientes alérgicos à penicilina.

A duração do tratamento, independentemente do antibiótico usado, é de 5 a 7 dias.



3.7-PREVENÇÃO:

TUDO CASO SUSPEITO DE LEPTOSPIROSE DEVE SER NOTIFICADO, para que se possam adotar as medidas de controle.

- a) É fundamental a melhoria das condições de saneamento básico e de trabalho (uso de luvas, de botas, nos casos de exposição ocupacional)
- b) Evitar o contato com água de enchente.
- c) Não se dispõe de vacina para seres humanos em nosso meio. A vacina para animais evita a doença, mas não impede a infecção nem a transmissão da doença.
- d) Profilaxia antibiótica: está indicada (em situação não epidêmica) para pessoas que irão se expor (por um período curto) ou que se expuseram a *Leptospira*. Para profilaxia antibiótica utiliza-se a doxiciclina (200mg/semana), podendo também ser usada a ampicilina. Levando-se em conta o custo-benefício, não está indicada a quimioprofilaxia antibiótica em massa nos casos de epidemia, o que se recomenda é o diagnóstico e o tratamento precoce. Em situações especiais, quando o risco de se contrair a leptospirose for grande, pode se usar a doxiciclina na dose de 100mg 12/12 horas por 5 a 7 dias (via oral).
- e) Tratamento da água potencialmente contaminada:
 - 1 gota de cloro para cada litro de água
- f) Limpeza de lama de enchente:
 - 2 xícaras (de café) de água sanitária para 10 litros de água limpa



RICKETTSIOSES

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



4.1- INTRODUÇÃO

A rickettsiose é uma doença de distribuição universal, provocada por bacilos Gram negativos intracelulares obrigatórios.

O gênero *Rickettsia* pode ser dividido, do ponto de vista clínico e epidemiológico, em três grupos: o grupo das febres maculosas, o do tifo e aquela causada pela *Rickettsia tsutsugamushi* (*scrub typhus*).

Nas rickettsioses o vetor, dependendo do grupo da doença, pode ser o carrapato, o piolho, a pulga ou o ácaro, no caso do *scrub typhus* (prevalente na Ásia e Oceania).

Não há transmissão pessoa a pessoa.

Entre 1995 e 2000 foram registrados 82 casos confirmados de febre maculosa em localidades diversas do Estado de Minas Gerais, como região Metropolitana de Belo Horizonte, região do Vale do Aço e região do Vale do Jequitinhonha.

TODO CASO SUSPEITO DE RICKETTSIOSE DEVERÁ SER NOTIFICADO (ficha de febre maculosa).

4.2- *Rickettsia rickettsii*

É o agente etiológico da febre maculosa brasileira e, nos EUA, da febre maculosa das Montanhas Rochosas.

No Brasil, o carrapato mais envolvido na transmissão da doença pertence ao gênero *Amblyoma*.

A febre maculosa se caracteriza por uma vasculite linfo-histiocitária que ocorre logo no início da doença, ocasionando hemorragia, microtrombos e aumento da permeabilidade vascular.

4.2.1-QUADRO CLÍNICO

Os casos podem ser oligossintomáticos ou podem se apresentar de forma grave e fulminante. O período de incubação é de 2 a 14 dias (média de 7 dias após a picada do carrapato). O início dos sintomas é geralmente súbito.

As manifestações clínicas mais comuns são:

- Cefaléia
- Febre
- Calafrios
- Dor lombar
- Manifestações gastrointestinais
- Mialgia
- Artralgia
- Exantema: presente em 80 a 90% dos casos, surge entre o 3º e 5º dias de evolução da doença e a sua ausência em alguns casos pode estar associada à gravidade. O exantema típico é máculo-papular não pruriginoso, surgindo, inicialmente, nos punhos e nos tornozelos, tornando-se, em seguida, generalizado. O exantema pode também ser petequeial, sendo característico o envolvimento das palmas das mãos e das plantas dos pés. Nos casos mais graves pode ocorrer necrose e até gangrena de extremidades.



A doença é mais grave em adultos do sexo masculino e em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. Quanto mais rapidamente é instituída a terapêutica (principalmente até o 5º dia de sintomas), melhor será o prognóstico.

4.2.2-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS RICKETTSIOSES

- Febre amarela
- Febre tifóide
- Dengue
- Enterovirose
- Caxumba
- Rubéola
- Sarampo
- Hepatites
- Reação à droga
- Púrpura trombocitopênica trombótica
- Leptospirose
- Malária
- Sepsis
- Meningococcemias
- Meningites e meningoencefalites tanto virais quanto bacterianas
- Abdômen agudo
- Sífilis secundária.

4.2.3-EXAMES COMPLEMENTARES

⇒ O diagnóstico é essencialmente clínico e epidemiológico.

- **HEMOGRAMA:** o número de leucócitos, geralmente, está normal, podendo estar aumentado ou diminuído. As plaquetas podem estar diminuídas.
- **HEMOCULTURAS** (para bactérias comuns): todo paciente com doença febril grave a esclarecer deverá ser submetido a exames de hemoculturas com antibiograma (no mínimo três amostras).
- **COAGULOGRAMA:** poderá haver aumento do tempo de protrombina, diminuição do fibrinogênio com aumento dos produtos de degradação da fibrina.
- **FUNÇÃO RENAL E ÍONS:** poderá ocorrer hiponatremia e aumento da uréia e da creatinina.
- **FUNÇÃO HEPÁTICA:** pode ocorrer aumento das transaminases e das bilirrubinas.
- **LÍQUOR:** **Todo paciente com sinais meníngeos ou com comprometimento do nível de consciência deverá ser submetido à punção líquórica (caso não haja contra-indicação). O líquido deverá ser encaminhado para rotina (citologia, citometria, glicose e proteínas) e para Gram e cultura.**



4.2.4-DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

a) SOROLOGIA:

- IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA: apresenta alta sensibilidade e especificidade, devendo ser colhidas amostras pareadas (com intervalo de uma a duas semanas), observando-se a ascensão dos títulos (sendo diagnóstico o aumento de quatro vezes o valor inicial). É considerada positiva no valor igual ou maior que 1:64.
- ELISA.
- REAÇÃO DE WEIL-FELIX: é pouco sensível e específica, sendo considerada positiva na titulação maior ou igual a 1:160.

b) CULTURA: poderá ser feita cultura para *Rickettsia rickettsii* a partir do material obtido por biópsia de pele ou do sangue.

c) PCR

d) ANATOMIA PATOLÓGICA: Poderá ser feito diagnóstico também por biópsia de lesão de pele.

Os exames para diagnóstico de febre maculosa disponíveis na FUNED são: sorologias (IFI e Weil-Felix), PCR e isolamento por cultura (vide anexo laboratorial).

4.2.5-TRATAMENTO

- a) Deverá ser iniciado o tratamento específico sempre que houver suspeita clínica de rickettsiose.
- b) O cloranfenicol e as tetraciclina são as únicas drogas comprovadamente eficazes.
- c) O cloranfenicol deve ser usado na dose de 50mg/Kg/dia, divididos em quatro doses, sendo a droga de escolha em gestantes e em pacientes graves.
- d) Nos adultos a doxiciclina é usada na dose de 100mg 12/12 horas via oral (quando não houver sinais de gravidade). Crianças com 45 Kg ou mais deverão receber a mesma dose do adulto, e crianças com menos de 45Kg deverão receber 0,9 mg/Kg/dia, divididos em duas tomadas.
- e) A antibioticoterapia deverá ser mantida por três dias após o desaparecimento da febre.

4.3-*Rickettsia prowazekii*

É o agente etiológico do **tifo epidêmico** (também chamado de tifo exantemático) e da doença de **Brill-Zinsser**. A transmissão é feita pelo piolho do corpo (*Pediculus humanus*).

Após anos do aparecimento da infecção aguda é possível haver o recrudescimento da infecção, com ressurgimento da riquetsia no sangue (sem a presença do piolho), caracterizando a doença de Brill-Zinsser.

O tifo epidêmico está relacionado com guerras, catástrofes, fome e promiscuidade, sendo o tifo transmitido por piolho a única riquetsiose passível de gerar epidemia explosiva.



4.3.1-QUADRO CLÍNICO

O período de incubação é de 1 a 2 semanas (média de 12 dias), com apresentação súbita de:

- Febre.
- Mialgia.
- Cefaléia intensa.
- Mal estar.
- Tosse.
- Dor abdominal.
- Náuseas e vômitos.
- Diarréia.
- Exantema: surge, geralmente, entre o 4º e o 6º dia da doença, sendo, comumente, máculo-papular, com distribuição centrípeta, poupando, na maioria das vezes, as palmas das mãos e as plantas dos pés, podendo, também, tornar-se petequiral.

Casos mais graves podem evoluir com pneumonite intersticial, arritmias e alterações neurológicas (sonolência, confusão mental, convulsões e coma).

4.3.2-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Vide “DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS RICKETTSIOSES”.

4.3.3-DIAGNÓSTICO

⇒ É essencialmente clínico e epidemiológico.

4.3.4-DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

a) SOROLOGIAS

- Imunofluorescência Indireta (IFI)
- Microaglutinação
- Fixação de Complemento
- ELISA

b) CULTURA: pode ser feita cultura de sangue e de tecido (geralmente é feita cultura de material de biópsia de pele).

c) ANATOMIA PATOLÓGICA: as lesões de pele poderão ser biopsiadas e enviadas para anatomia patológica, sendo feita coloração por imuno-histoquímica.

4.3.5-TRATAMENTO

É o mesmo descrito para as outras riquetsias.



4. 4 -*Rickettsia typhi*

É o agente etiológico do tifo endêmico ou murino. É transmitido ao ser humano através da pulga do rato e, eventualmente, pela pulga do gato.

4.4.1-QUADRO CLÍNICO

A doença causada pela *Rickettsia typhi* é geralmente benigna, ao contrário das outras rickettsioses. O período de incubação é de 8 a 16 dias. A doença se manifesta de forma abrupta. Mesmo sem tratamento específico, ocorre cura espontânea entre 9 e 18 dias.

São manifestações comuns:

- febre,
- cefaléia,
- calafrios,
- mialgias,
- dor abdominal,
- náuseas,
- vômitos,
- exantema (surge, geralmente, ao final da primeira semana da doença).

4. 4. 2-DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO:

O diagnóstico e o tratamento são os mesmos das outras rickettsioses. Na FUNED dispõe-se de imunoflorescência e Weil-Felix.



MENINGOCOCCEMIA

E

**DOENÇA
MENINGOCÓCICA**

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



5. 1-INTRODUÇÃO

Doença causada por um **coco Gram negativo**, a *Neisseria meningitidis* (meningococo), que se dispõe aos pares, sendo consideradas **diplococos**. A infecção se dá através de aerossóis de secreção respiratória de portador (são ou doente) do meningococo na orofaringe ou rinofaringe.

A doença meningocócica é de **notificação compulsória**.

Embora possa se manifestar de forma benigna, a doença meningocócica deve sempre ser considerada doença grave. Nos países em desenvolvimento a forma septicêmica da doença, ou seja, sem sinais meníngeos, a letalidade pode chegar a 70%. Nos casos de meningite meningocócica, a letalidade é menor que nos casos septicêmicos (entre 2 a 10% dos casos).

5.2-QUADRO CLÍNICO

O período de incubação é rápido, geralmente 24 horas.

⇒ **CLASSIFICAÇÃO:**

a) Meningococemia sem meningite: evolui com gravidade e o paciente apresenta:

- sepsis,
- toxemia,
- cefaléia,
- fraqueza,
- hipotensão,
- vômitos,
- queda do estado geral.

b) Meningite com ou sem meningococemia :

- cefaléia,
- febre,
- sinais meníngeos,
- líquido turbido,
- variação no nível de consciência : do normal até ao coma,
- reflexos normais.

c) Meningoencefalite:

- queda do sensório,
- sinais meníngeos,
- líquido purulento,
- alteração dos reflexos.

d) Bacteremia sem septicemia:

- quadro benigno, semelhante a um quadro de virose exantemática,
- diagnóstico feito por hemocultura.



⇒ Entretanto, as manifestações mais comuns são a meningite e a meningoencefalite. O paciente irá apresentar, de forma súbita:

- vômitos (que poderão ser em jato),
- cefaléia,
- febre,
- mialgia,
- queda do sensório.
- sinais meníngeos (podem estar ausentes em idosos, imunossuprimidos e crianças),
- exantema: geralmente petequial, podendo ser purpúrico ou hemorrágico (presença de sufusões hemorrágicas) ou com equimoses. É comum a presença de petéquias em local submetido à pressão, sendo importante o exame do paciente sem roupa. É comum o acometimento de mucosas. A presença de petéquias e a intensidade dos fenômenos hemorrágicos se relacionam com a intensidade da plaquetopenia. A piora das lesões cutâneo-mucosas se relaciona com a piora do quadro.

⇒ A forma septicêmica pode se apresentar de três formas: fulminante, subaguda e também é descrita forma crônica.

e) Meningococemia fulminante

- Ocorre em 10% dos casos e é a forma mais temida da doença, apresentando elevada letalidade.
- A evolução é rápida, podendo levar ao óbito em horas.
- O quadro é compatível com sepsis, havendo ausência de sinais meníngeos.
- O líquido rotina é, em geral, normal, embora o meningococo esteja presente no SNC.
- Pode ocorrer quadro grave de insuficiência supra-renal, devido à necrose das supra-renais (síndrome de Waterhouse-Frederichsen).

f) Meningococemia crônica

Caracteriza-se por:

- febre baixa,
- exantema,
- comprometimento articular.

5.3-DIAGNÓSTICO

- É importante a realização de exames de rotina: hemograma, glicose, uréia, creatinina e íons, para acompanhamento e correção do equilíbrio hidroeletrólítico.
- É fundamental a realização dos seguintes exames: **líquor** (rotina e cultura) e **hemoculturas**. A cultura do líquido poderá ser positiva para meningococo mesmo quando o líquido-rotina for normal.
- A **gasometria** e o **coagulograma** são exames importantes, principalmente na forma fulminante.



- Na meningite meningocócica o líquido , como em outras meningites bacterianas, é turvo, apresentando celularidade aumentada (centenas a milhares por mm^3 , as custas de polimorfonucleares), glicose baixa (50% da glicose sérica) e proteína aumentada (acima de 100mg/dl).
- A reação de polimerase em cadeia (**PCR**) é realizada em alguns centros, apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 90%.
- O diagnóstico da infecção pelo meningococo no líquido poderá ser feito também por radioimunoensaio, látex, Elisa e contra-immunoelektroforese.
- Plaquetopenia, **VHS** baixa na primeira hora (menor que 10 mm) e coagulograma alterado falam a favor de coagulação intravascular disseminada, em paciente com meningococcemia.
- O líquido e o sangue deverão ser encaminhados para cultura antes de se entrar com antibiótico, mas não se deve, em nenhuma hipótese, na suspeita de meningite bacteriana, aguardar o resultado das culturas para se iniciar o tratamento antimicrobiano.
- Poderá também ser colhido material das lesões de pele para cultura.

Na FUNED estão disponíveis os seguintes exames líquóricos : aglutinação em látex, contra-immunoelektroforese e cultura (vide anexo laboratorial).

5.4-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Doenças exantemáticas (formas mais leves da doença meningocócica)
- Outras infecções do sistema nervoso central
- Sepsis (outras etiologias)
- Leptospirose
- Dengue
- Febre amarela
- Febre maculosa
- Hantavirose
- Endocardite infecciosa

5.5-TRATAMENTO

- Em pacientes adultos não se indica, de rotina, o uso do corticóide. Deve-se considerar o uso de corticóide na meningococcemia grave e nos casos de meningoencefalite.
- Na suspeita de meningite bacteriana a introdução da antibioticoterapia deverá ser feita o mais rapidamente possível, após a coleta do sangue e do líquido (para rotina e cultura), não sendo indicado aguardar os resultados para se iniciar o tratamento.
- O prognóstico está diretamente relacionado com o tratamento precoce.
- Na doença meningocócica o antibiótico de escolha é a penicilina G cristalina EV na seguinte dose: 300 000 UI/Kg/dia, até a dose máxima de 24 000 000 UI/dia. A duração do tratamento é de 7 a 10 dias.
- Quando houver suspeita de meningite por *H. influenza* (que é mais comum em crianças e idosos) deve-se optar pela ceftriaxona ou cefotaxima.
- Nos casos de alergia às penicilinas e cefalosporinas, poderá ser usado o cloranfenicol na dose de 50 a 100 mg/Kg/dia, em quatro doses, EV, durante 7 a 10 dias.



- Deve-se fazer a correção dos distúrbios hidroeletrólítico e ácido-básico e manter boas condições de oxigenação.
- O paciente deverá ser mantido isolado nas primeiras 72 horas do tratamento. Por 48 horas deverá ser feita a eliminação do meningococo da orofaringe através do uso da rifampicina, na dose de 600mg VO 12/12 horas (para pacientes adultos) ou 10mg/Kg/dose, 12/12 horas – 4 doses, (para crianças).

5.6-COMPLICAÇÕES

- Convulsões
- Sinais focais
- Miocardite
- Artrite
- Pericardite
- Pneumonia

5.7- SEQÜELAS

- Surdez
- Ataxia
- Comprometimento intelectual
- Crises convulsivas
- Hidrocefalia

5.8-PROFILAXIA

- Dispõe-se de vacinas dos sorogrupos A4 e A42, sendo que a duração da imunidade conferida por essas vacinas não é permanente.
- Não se dispõe de vacinas eficazes para o meningococo do sorogrupo B.
- Em casos de contactantes íntimos e domiciliares de pacientes com doença meningocócica, a droga de escolha é a rifampicina, na dose de 600mg 12/12 horas durante dois dias, para adultos, e 10 mg/Kg/dose, 12/12horas - 4 doses, para crianças.
- Nos países desenvolvidos se dispõe de vacinas quadrivalentes (contra os sorogrupos A, C, Y e W 135).



FEBRE TIFÓIDE

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



6.1-INTRODUÇÃO

Doença febril, aguda, sistêmica, de transmissão fecal-oral, causada por bactérias do gênero *Salmonella*, sorotipos Paratyphi A, B e C e Typhi.

A infecção ocorre por via digestiva. A *Salmonella* alcança a corrente sanguínea através da mucosa jejunoileal. A transmissão se dá através da água (na maioria das vezes) ou de alimentos contaminados; sendo raramente descritas outras formas de transmissão, como: através de urina, secreção respiratória, pus e vômitos de pacientes infectados e através de insetos vetores.

Portadores assintomáticos da *Salmonella*, que manipulam alimentos e que apresentam hábitos de higiene precários, são importantes disseminadores da doença.

6.2-QUADRO CLÍNICO

- O período de incubação é, em média, de 8 a 14 dias, com extremos de 3 a 60 dias.
- O quadro clínico é insidioso.
- A temperatura aumenta, em geral, de forma gradativa, podendo chegar a 40°C ao fim da primeira semana da doença.
- Pode haver dissociação pulso-temperatura (ausência de taquicardia durante a febre).

a) Primeira semana da doença:

- febre,
- mialgia,
- queda do estado geral,
- prostração,
- hiporexia,
- ausência de sintomas do aparelho digestivo.

b) Segunda semana da doença:

- piora dos sintomas gerais,
- bradipsiquismo,
- dor e distensão abdominal,
- meteorismo,
- diarreia,
- constipação intestinal, intercalada ou não com períodos de diarreia,
- hepatoesplenomegalia (50 a 60% dos casos),
- adenomegalias cervicais (pouco comuns),
- aparecimento de roséolas tifoídicas (surgem em 15% dos casos, ao final da segunda semana da doença): caracterizam-se por máculas de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, localizadas, preferencialmente, no tronco, que desaparecem a digitopressão e permanecem por 3 a 5 dias.

⇒ Sintomas menos comuns:

- tosse,
- úlceras de Duguet (ulcerações na cavidade oral),
- emagrecimento,
- palidez.



A FEBRE PODE SER O ÚNICO SINTOMA DA DOENÇA.

A FEBRE TIFÓIDE DEVE SER LEMBRADA EM TODO PACIENTE COM FEBRE A ESCLARECER.

6.3-EXAMES COMPLEMENTARES

- HEMOGRAMA:
 - leucopenia,
 - neutropenia,
 - linfomonocitose relativa,
 - anemia,
 - plaquetopenia.
- VHS: está, em geral, normal ou baixa

6.4-DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

a) HEMOCULTURAS

- Devem ser colhidas quatro amostras de sangue para cultura, com intervalo de 4 a 6 horas. As hemoculturas costumam ser positivas em 80% dos casos na primeira semana, sendo positivas em 30% dos casos no final da terceira semana da doença.
- O uso prévio e, muitas vezes, indiscriminado, de antibióticos determina alto índice de hemoculturas negativas na febre tifóide.

b) COPROCULTURAS

- As culturas de fezes costumam se tornar positivas ao final da primeira semana da doença. As coproculturas estão positivas entre a terceira e a quarta semana da doença em 40 a 60% dos casos, apresentando valor presuntivo no diagnóstico.
- A positividade da coprocultura não é diagnóstico de certeza de febre tifóide.

c) MIELOCULTURA

- A mielocultura é o exame de maior sensibilidade (positivo em mais de 80% dos casos), sendo especialmente útil em pacientes que usaram antibióticos.

d) URINOCULTURAS

- As culturas de urina são positivas em 15 a 30% dos casos ao final da segunda semana da doença.



e) CULTURA DE FRAGMENTO DE ROSÉOLA TIFOÍDICA

- Há positividade da cultura do fragmento de tecido de roséolas em 60% dos casos. Se estiverem presentes, as roséolas deverão ser encaminhadas para biópsia. O fragmento de tecido deverá ser encaminhado em soro fisiológico (para cultura) e em formol (para anatomia patológica).
- A cultura do fragmento de tecido de roséolas permanece positiva mesmo com o uso prévio de antibióticos.

f) REAÇÃO DE WIDAL

- A reação de Widal é considerada positiva em títulos superiores a 1:80 ou 1:100, na ausência de história prévia de vacinação específica. Nesta reação são quantificados dois tipos de aglutininas: a anti-O (antígeno somático) e anti-H (antígeno flagelar). O antígeno H é menos específico, sendo comuns as reações cruzadas com outras bactérias enteropatogênicas.
- Deve sempre ser feito o pareamento sorológico, com intervalo de, no mínimo, 15 dias entre as coletas.
- O aumento de quatro vezes ou mais do anticorpo anti-O, em particular, é altamente sugestivo de febre tifóide.
- Devido a sua baixa sensibilidade e especificidade, a reação de Widal tem perdido espaço no diagnóstico de febre tifóide.

g) ELISA

h) CONTRA-IMUNOELETROFORESE

Na FUNED se dispõe de cultura de sangue e fezes e da reação de Widal (vide anexo laboratorial)

6.5-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Brucelose
- Gastroenterite
- Shigelose
- Hepatites virais
- Abscesso hepático
- Apendicite aguda
- Peritonite
- Tularemia
- Rickettsioses
- Meningoencefalites
- Mononucleose infecciosa
- Febre reumática
- Endocardite infecciosa



- Sepsis
- Malária
- Esquistossomose
- Toxoplasmose
- Leptospirose
- Doença de Hodgkin
- Tuberculose

6. 6-TRATAMENTO

Todo esforço deverá ser feito para que se mantenha o equilíbrio hidroeletrólítico do paciente.

Em casos graves poderá estar indicado o uso de corticóides nos primeiros 2 a 3 dias de tratamento.

6. 6.1 - TRATAMENTO ESPECÍFICO

a) CLORANFENICOL

- A droga de escolha no tratamento específico da febre tifóide é o cloranfenicol, determinando índices de cura superiores a 90%.
- A dose usada é de 50mg/Kg/dia, até o máximo de 4 gramas, fracionados de 6/6 horas.
- Dois dias após o desaparecimento da febre, a dose deverá ser reduzida à metade, mantendo-se o tratamento por mais 10 a 14 dias.
- A via oral é a de escolha, desde que não haja contra-indicação.
- A maioria dos pacientes torna-se afebril até o quinto dia de tratamento.
- A persistência da febre após o quinto dia de tratamento torna necessário o afastamento de complicações.
- Mesmo com o uso de cloranfenicol, são altas as taxas de recidivas.
- O tratamento específico com cloranfenicol não altera a frequência de portadores assintomáticos (3 a 5% dos indivíduos tratados).
- Pacientes usando cloranfenicol devem ser submetidos a um hemograma semanalmente. Nos casos em que houver granulocitopenia inferior a 1200/mm³, o cloranfenicol deverá ser substituído.

b) AMPICILINA

- É, como a amoxicilina, droga de segunda escolha no tratamento da febre tifóide.
- A dose usada é de 100mg/Kg/dia, dividida de 6/6 horas.
- A via preferencial é a endovenosa.
- O tratamento deverá ser completado por 14 dias após o período de apirexia. Poderá, então, ser prescrita a amoxicilina, na dose de 50-75mg/Kg/dia, fracionada de 8/8 horas.
- A febre regride, em geral, ao redor do 8º dia de tratamento.
- A ampicilina está indicada nos casos em que há contra-indicação ao uso do cloranfenicol.
- A ampicilina está indicada para tratamento dos portadores crônicos.



c) SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIM

- A dose usada é de 7-10 mg/kg/dia de trimetoprim, dividida em duas doses diárias.
- Apresenta índices de cura semelhantes a ampicilina.

d) CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

- Embora não esteja comprovado, as cefalosporinas de terceira geração sem ação anti-pseudomonas, são consideradas por alguns estudiosos, drogas de primeira escolha no tratamento de febre tifóide.
- A cefalosporina mais usada para tratamento da febre tifóide é a ceftriaxona, na dose de 2 a 4 g/dia, dividida em duas doses, por 10 a 14 dias.
- As cefalosporinas de primeira e segunda gerações são contra-indicadas por não se mostrarem eficazes no tratamento da febre tifóide.

e) QUINOLONAS

- A ciprofloxacina é considerada droga de escolha no tratamento de *S. typhi* multirresistente. A dose usada é de 500mg 12/12 horas por 10 a 14 dias.
- Outra opção é a ofloxacina na dose de 200-400 mg 12/12 horas por 10 a 14 dias.
- As quinolonas são contra-indicadas em menores de 18 anos e em gestantes.

6. 7-COMPLICAÇÕES

a) HEMORRAGIAS DIGESTIVAS:

- ocorrem em menos de 10% dos pacientes;
 - são mais freqüentes a partir do final da segunda semana da doença;
 - poderá haver, ou não, exteriorização do sangramento;
 - poderá evoluir com gravidade, devendo-se solicitar avaliação da clínica cirúrgica;
 - na suspeita de perfuração intestinal deverá ser suspensa a dieta e deverão ser introduzidas medidas para manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, dado o risco de choque.
- O local mais freqüente de sangramento é a região ileocecal.

b) PERFURAÇÃO INTESTINAL:

- ocorre em menos de 5% dos pacientes,
- é mais freqüente a partir da terceira semana da doença,
- evolui, em geral, com leucocitose e desvio à esquerda,
- o local mais freqüente de perfuração é o íleo terminal.

c) OUTRAS COMPLICAÇÕES:

- pneumonia,
- derrame pleural,
- miocardite,
- insuficiência renal.



Dez por cento dos pacientes podem apresentar recaídas.

6.8-PROFILAXIA

- A profilaxia da febre tifóide é feita através do saneamento básico e da educação da população com relação às noções básicas de higiene e da manipulação correta e cuidados com alimentos.
- A cloração e o aquecimento da água a 57°C são suficientes para eliminar a *Salmonella*.
- As vacinas apresentam baixa eficácia, não sendo empregadas de rotina.
- É essencial, para o controle da febre tifóide, o diagnóstico e o tratamento precoce dos doentes e a identificação e o tratamento dos portadores sãos.



HANTAVIROSE

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



7.1- INTRODUÇÃO

Febre hemorrágica causada por vírus do gênero *Hantavirus*, acompanhada por síndrome renal ou pulmonar, dependendo da forma de apresentação. Foram identificados vários sorotipos: Hantaan, Puumala, Belgrado, Seul, Muerto Canyon, Andes e outros. O quadro clínico pode variar de acordo com o sorotipo.

A infecção se dá por inalação de aerossóis de excretas (urina, fezes e saliva) dos roedores. Quando a infecção é pelo vírus Andes pode haver transmissão entre humanos.

Em Minas Gerais, no ano de 2001, foram registrados cinco casos de hantavirose, sendo que um paciente evoluiu para o óbito.

7.2-QUADRO CLÍNICO

a) Síndrome Pulmonar:

⇒ Primeira Fase: 3 a 5 dias de duração

- Febre.
- Mialgia.
- Dor abdominal.
- Astenia.
- Náuseas e vômitos.
- Cefaléia.

⇒ Segunda fase (cardio-pulmonar): 2 a 3 dias de duração

- Insuficiência respiratória aguda grave.
- Choque circulatório (causa mais freqüente de óbito).

⇒ Terceira fase (fase de diurese): dias a semanas de duração

- Eliminação rápida de líquidos do edema pulmonar.
- Resolução do choque e da febre.

b) Síndrome Renal:

⇒ Primeira fase: 3 a 8 dias de duração

- Apresentação súbita.
- Febre.
- Calafrios.
- Mialgia.
- Mal-estar.
- Congestão de face, pescoço, conjuntiva e palato.
- Petéquias.



⇒ Segunda fase (fase hipotensiva): 1 a 3 dias de duração

- Choque hipovolêmico.
- Dor abdominal e no dorso.
- Náuseas e vômitos.
- Óbito em decorrência de choque, edema pulmonar, hipopotassemia, infecção pulmonar secundária.

⇒ Terceira fase (diurética): dias ou semanas de duração

- Diurese de 3 a 8 litros dia.
- Distúrbio hidroeletrólítico grave.
- Óbito em um terço dos casos.

⇒ Quarta fase (convalescença): até 12 semanas

7. 3-EXAMES LABORATORIAIS

a) HEMOGRAMA:

- hemoconcentração,
- leucocitose com desvio à esquerda e presença de linfócitos atípicos,
- trombocitopenia.

b) COAGULOGRAMA:

- aumento do PTT,
- redução da atividade de protrombina.

c) FUNÇÃO HEPÁTICA:

- alterações discretas de TGO e TGP,
- hipoproteinemia.

d) FUNÇÃO RENAL:

- aumento da uréia e creatinina,
- aumento do volume urinário.

e) URINA ROTINA:

- proteinúria.

f) GASOMETRIA:

- hipoxemia,
- acidose metabólica.

g) RADIOGRAFIA DE TÓRAX:

- infiltrado intersticial difuso bilateral com ou sem derrame pleural.



7. 4-DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

⇒ ELISA:

- IgM ELISA (amostra única),
- IgG duas amostras com intervalo de uma a duas semanas, com diferença de títulos igual ou maior a quatro vezes.

O aparecimento de anticorpos é concomitante à doença.

Na FUNED, a sorologia para hantavirose está em fase de implantação (vide anexo laboratorial), sendo encaminhada para o IAL.

7. 5-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Outras febres hemorrágicas
- Febre Amarela
- Dengue
- Choque séptico
- Meningococemia
- Meningoencefalites
- Malária
- Hepatite infecciosa
- Febre Maculosa
- Leptospirose
- Endocardites

7. 6-TRATAMENTO

- Consiste em medidas suportivas que se baseiam na fase evolutiva.
- Deverá ser mantido balanço hidroeletrólítico com cuidado para que não ocorra edema agudo de pulmão, já que há concomitância de fragilidade capilar na doença.
- Pode ser necessário tratamento dialítico.



HEPATITES

*Sílvia Hees de Carvalho
Jerson Soares Antunes Júnior*



8. 1-INTRODUÇÃO

Hepatite é qualquer processo inflamatório que resulte em necrose do hepatócito, podendo ser provocada por vírus não hepatotrópico (como do sarampo, da rubéola, da caxumba, da mononucleose e outros), ou vírus caracteristicamente com tropismo pelo fígado (vírus da hepatite A, B, C, D, E e G), bactérias, substâncias químicas, afecções auto-imunes. Faremos aqui a abordagem apenas das hepatites agudas provocadas por vírus hepatotrópicos.

As hepatites virais são de distribuição mundial, porém com características epidemiológicas peculiares para cada tipo de vírus. A hepatite D, por exemplo, é endêmica na região Amazônica.

HEPATITE A

É causada por um vírus RNA, transmitido, principalmente, pela via fecal-oral, sendo importante a contaminação de pessoa a pessoa. É uma doença que se caracteriza por ser altamente infecciosa, tendo a água e alimentos contaminados com fezes de pacientes como importantes fontes de infecção.

A hepatite A é comum em crianças e em jovens e a maioria dos pacientes adultos, no nosso meio, têm imunidade contra a doença. A maioria dos casos de infecção é assintomática.

A hepatite A evolui para cura na maioria dos casos e não evolui para cronicidade, não existindo o estado de portador.

HEPATITE B

É causada por um vírus DNA, altamente infeccioso, transmitido, principalmente por via parenteral (sangue, agulhas e seringas contaminadas), pela via sexual, através de material orgânico, como saliva, sendo também transmitido pela via vertical (materno-fetal). Em torno de 1/3 dos casos de hepatite B não encontramos uma fonte de infecção evidente. Algumas pessoas estão sujeitas a um maior risco de infecção:

- profissionais do sexo e pessoas com múltiplos parceiros,
- parceiros sexuais de portadores do vírus B,
- profissionais da área de saúde,
- usuários de drogas endovenosas,
- neonatos de mães portadoras do vírus B,
- presidiários,
- hemofílicos, receptores de sangue e hemoderivados,
- pacientes com IRC em tratamento dialítico,
- contactantes domiciliares.



HEPATITE C

É provocada por um vírus RNA, sendo transmitido parenteralmente. A prevalência do vírus C é alta entre usuários de drogas endovenosas, sendo comum também entre hemofílicos e pacientes em tratamento dialítico. As formas de contágio são as mesmas do vírus B, mas a infecção pelo vírus C, pela via sexual, é pouco comum. O vírus C da hepatite é a principal causa de hepatite transfusional. Apenas 25% dos casos agudos evoluirão com icterícia, ou seja, a maioria das infecções agudas são subclínicas. Em torno de 70% dos casos há evolução para cronicidade.

HEPATITE D

É provocada por um vírus RNA, o vírus delta, que, por ser incompleto, é incapaz de provocar infecção sem a presença do vírus B da hepatite. Há, portanto, algumas particularidades relacionadas à hepatite D:

- Só infecta pacientes com positividade do HBsAg, seja paciente com infecção aguda pelo vírus B (co-infecção) ou portadores crônicos (sadios ou não) do vírus B (superinfecção).
- Pacientes com infecção pelo vírus delta têm maior chance de evoluírem para casos graves de hepatite crônica na superinfecção (nos casos de co-infecção as chances de evolução para cronicidade não aumentam).
- No Brasil, a hepatite D é endêmica na Amazônia, sendo raramente descritos casos no restante do país.
- Co-infecção: infecção aguda pelos vírus D e B da hepatite. A maior parte dos casos evolui para cura, mas há, em relação às outras formas de hepatites virais, uma maior chance de evolução para formas fulminantes. Portanto, em todo paciente HBsAg positivo com hepatite fulminante deverá ser solicitada sorologia para hepatite D.

HEPATITE E

É provocada por um vírus RNA e a transmissão se faz pela via fecal-oral, sendo semelhante à hepatite A. No Brasil não há casos documentados de epidemias de hepatite E, já tendo sido relatados casos isolados. A hepatite E é, em geral, benigna, embora sejam descritos casos graves em gestantes.

8.2-QUADRO CLÍNICO

- A maioria dos casos de hepatites agudas é assintomática ou oligossintomática, independentemente do vírus causador. Apenas 20 a 50% das hepatites virais se apresentam com icterícia.
- Também independentemente do vírus causador, os sinais e sintomas das hepatites agudas virais são semelhantes. O quadro clínico se divide, didaticamente, em quatro fases:



⇒ **Período de incubação:** (varia com o tipo de vírus)

- Hepatite A : 15 a 45 dias (média de 21 dias)
- Hepatite B: 30 a 180 dias (média de 70 dias)
- Hepatite C: 15 a 150 (média de 50 dias)
- Hepatite D: (não documentado)
- Hepatite E: 15 a 60 (média de 40 dias)

⇒ **Fase pré-ictérica ou prodrômica:**

- Quadro inespecífico.
- Febre baixa.
- Astenia.
- Náuseas e vômitos.
- Intolerância ao fumo (em geral os tabagistas param de fumar).
- Intolerância a alimentos gordurosos.
- Hiporexia.
- Dor abdominal, principalmente em quadrante superior direito.
- Em alguns casos poderá ocorrer quadro respiratório semelhante à gripe.
- A diarreia pode ocorrer, apesar de ser pouco comum.
- Pode ocorrer quadro semelhante à doença do soro (5 a 15% dos casos): rash cutâneo urticariforme, artralgia, febre, poliartrite.
- Outras manifestações pouco comuns: poliartrite nodosa, glomerulonefrite, miosite e polineurite.

⇒ **Fase ictérica:**

- A icterícia surge, em geral, 7 a 10 dias após o início dos sintomas. Nos casos leves de hepatite, ocorre melhora dos sintomas com o surgimento da icterícia.
- O grau da icterícia não se relaciona com a gravidade da doença.
- A icterícia é pouco intensa na hepatite C, lembrando que apenas 25% dos casos de hepatite C são ictericos na fase aguda.
- Se a icterícia for intensa o paciente poderá apresentar prurido.
- É comum o escurecimento da urina e o clareamento das fezes.
- A adenopatia cervical não é rara.
- O fígado comumente é palpável e doloroso à palpação.
- O baço é palpável em uma minoria dos casos.

⇒ **Fase de convalescença:**

- Nos casos de hepatites virais poderá ocorrer astenia por várias semanas até a completa recuperação do paciente.



8.3-OUTRAS FORMAS DE EVOLUÇÃO DAS HEPATITES AGUDAS

- **Hepatite fulminante:**

- Caracteriza-se pela falência hepática aguda, com encefalopatia hepática, que se instala em um período de 8 semanas do início dos sintomas de hepatite e icterícia.
- 75% dos casos de hepatites fulminantes são decorrentes de hepatites virais, sendo o vírus B responsável por 30 a 60% dos casos.
- 30 a 40% dos casos de hepatite fulminante com sorologia positiva para hepatite B apresentam concomitância com o vírus delta (geralmente co-infecção).
- Pode surgir em qualquer fase da hepatite.
- Manifesta-se, inicialmente, em geral, com alterações do comportamento e letargia.

- **Falência hepática tardia:**

- É definida como falência hepática 8 a 12 semanas do início dos sintomas de hepatite e icterícia.

8.4-EXAMES COMPLEMENTARES

- **HEMOGRAMA:** leucopenia discreta com linfocitose atípica.
- **TRANSAMINASES:** é, em geral, o teste que sugere o diagnóstico de hepatite. Nos casos mais típicos, encontram-se aumentadas em mais de 10 vezes os valores de referência. O valor alto das transaminases não se relaciona, necessariamente, com mau prognóstico, porém, a queda súbita pode significar uma evolução para necrose hepática maciça grave. Na hepatite C, os valores das transaminases costumam ser menores. As transaminases são úteis para controle de cura.
Pode haver aumento de transaminases sem icterícia.
- **BILIRRUBINA:** a fração conjugada é a que está mais alta, não havendo relação com prognóstico.
- **FOSFATASE ALCALINA:** encontra-se aumentada.
- **GGT:** encontra-se, em geral, 2 a 3 vezes mais alta do que o valor de referência.
- **ATIVIDADE DE PROTROMBINA:** é habitualmente normal nos casos benignos. Queda da atividade de protrombina para níveis inferiores a 50% é indicador de gravidade.

8.5-DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO (sorologias)

HEPATITE A

- **Anti-HVA IgM:** marcador de infecção aguda (permanece positivo, em média, por até 4 meses).



- Anti-HVA IgG: marcador de infecção passada.

HEPATITE B

- HBs Ag (antígeno de superfície): é detectado em pessoas aguda ou cronicamente infectadas.
- Anti-HBs (anticorpo para o antígeno de superfície): significa cura ou imunidade vacinal satisfatória.
- HBe Ag: pessoas infectadas e com grande risco de transmissão da doença.
- Anti-HBe: anticorpo que evidencia portadores com baixo risco de transmissão da doença.
- Anti-HBc Total: pessoas com infecção aguda ou passada para o vírus B (não representa imunidade vacinal).
- Anti-HBc IgM: identifica infecção aguda ou recente.
- Anti-HBc IgG: indicador de infecção antiga.

HEPATITE C

- Anti-HVC: marcador da hepatite C: menos de 30% dos pacientes irão apresentar quadro clínico de hepatite aguda. Há grande proporção de evolução para cronicidade (mais de 70% dos casos).
- PCR quantitativo para HVC (carga viral): indicado para monitorização do tratamento. Este exame está em fase de implantação na FUNED, devendo-se entrar em contato com o laboratório de virologia antes da coleta do sangue (vide anexo laboratorial).

HEPATITE D

- Anti-HVD: significa infecção pelo vírus D. Deverá ser colhida sorologia para hepatite B, para diagnóstico de infecção aguda ou crônica pelo vírus B (vide diagnóstico sorológico da hepatite B).

HEPATITE E

- Nenhum teste é rotineiramente disponível no mercado para infecção aguda pelo vírus E. O diagnóstico da hepatite E se baseia na exclusão das outras formas de hepatite.
- A hepatite E tem apresentação semelhante à da hepatite A, sendo geralmente benigna. Há, entretanto, relato de probabilidade maior de evolução para formas fulminantes em pacientes grávidas.

Caso persista a hipótese de hepatite aguda viral e as sorologias solicitadas inicialmente (as citadas acima) sejam negativas, é mandatório que sejam repetidas.



Nos casos de hepatite B fulminante, hepatite aguda em portador crônico de hepatite B ou história de viagem para região Amazônica, deve-se pesquisar hepatite delta (solicitar o Anti-HVD). Caso a sorologia seja positiva para a hepatite D, deve-se investigar a situação da hepatite B, isto é, se o paciente é portador crônico ou se se trata de co-infecção.

Todos os casos de sorologia positiva para hepatite C e persistência por mais de 06 meses de positividade do HBsAg: encaminhar para centro de referência em hepatites crônicas.

MARCADORES SOROLÓGICOS:

	Aguda	Crônico	Evolução para cura
Hepatite A	Anti-HVA IgM	(Não cronifica)	Maioria dos casos
Hepatite B	HBsAg, Anti-HBc IgM	HBsAg por 6 meses ou mais	Maioria dos casos Negativação do HBsAg, surgimento do Anti-HBs
Hepatite C	Anti-HVC (positivo após 6-8 semanas da doença)	Anti-HVC	Menos de 30% dos casos (ver texto)
Hepatite D	HBsAg, anti-HBc total, anti-HVD (ver texto)	HBsAg por 6 meses ou mais	Avaliar evolução da hepatite B (marcadores de doença aguda ou crônica)
Hepatite E	Exclusão das outras hepatites (marcador não disponível)	(Não cronifica)	Maioria dos casos

Na FUNED, as sorologias para hepatite A, B e C estão em fase de implantação. As sorologias para vírus E e D são encaminhadas à FIOCRUZ (vide anexo laboratorial).

8. 6-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Colestase reacional
- Leptospirose
- Hepatites por drogas
- Síndrome de Gilbert
- Colangites
- Colecistopatias
- Cirrose
- Neoplasias
- Alterações hemodinâmicas (hipoxemia)
- Granulomatoses.
- Febre Amarela.
- Leptospirose.



- Febre Maculosa.

8. 7-TRATAMENTO E PROFILAXIA

Em todas as formas de hepatites o tratamento suportivo é mandatório, principalmente na fase aguda, cuja sintomatologia digestiva e os quadros colestáticos são predominantes. O uso de álcool e drogas potencialmente hepatotóxicas devem ter seu uso proibido na fase aguda, situação em que a necrose hepática é mais importante, podendo haver piora significativa do prognóstico. É também indicado o repouso relativo, contra-indicando-se atividades físicas vigorosas até a melhora dos exames de função hepática (transaminases e bilirrubinas).

Drogas antivirais, interferons e imunoglobulinas têm sido alvos de constantes estudos e investigações, com boas perspectivas clínicas para o tratamento das formas crônicas das hepatites.

Cuidados especiais devem ser tomados com relação às medidas de isolamento e controle de transmissão, principalmente nas primeiras semanas dos sintomas (fase aguda das hepatites).

8. 7. 1-PROFILAXIA DAS HEPATITES A e B:

Vacinas e imunoglobulinas para as hepatites A e B são disponíveis no mercado e tem resultados comprovadamente satisfatórios, quando corretamente indicadas, na profilaxia destas duas doenças.

É importante lembrar que:

- todo neonato deverá receber vacinação contra hepatite B até 12 horas de vida.
- o aleitamento materno não leva ao risco de infecção do recém-nascido que recebeu a vacina no momento indicado.
- parceiros sexuais de pacientes portadores crônicos de hepatite B (principalmente) e do vírus C deverão ser submetidos às pesquisas de ambos agentes. Caso a sorologia de hepatite B seja negativa, o referido parceiro deverá ser vacinado contra hepatite B. Nos casos agudos de hepatite B, caso o parceiro sexual não seja vacinado, indica-se a vacina e a imunoglobulina humana anti-hepatite B, aplicados o mais rapidamente possível, até no máximo 14 dias após a exposição.
- todos os comunicantes domiciliares de portadores do HBsAg deverão ser vacinados contra hepatite B.
- todo profissional da área de saúde deve ser vacinado contra hepatite B.
- caso haja exposição de profissional da área de saúde não vacinado contra hepatite B a material biológico, deve ser avaliado uso de imunoglobulina humana anti-hepatite B.

8. 7. 2-PROFILAXIA DA HEPATITE C:

A forma de se evitar a hepatite C é o uso de agulhas e seringas descartáveis (no caso de usuários de drogas) e a triagem sorológica adequada dos bancos de sangue. Não se dispõe de vacina ou imunoglobulina específica para prevenção da hepatite C.



8. 7. 3-PROFILAXIA DA HEPATITE D:

Não há prevenção específica contra a hepatite D. A vacinação contra a hepatite B é o melhor meio de se evitar a hepatite Delta, uma vez que a infecção pelo vírus B é indispensável para a infecção pelo vírus D.



MALÁRIA

*José Francisco Zumpano
Manoel Otávio da Costa Rocha*



9.1- INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa febril causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* e transmitida de homem para homem, por um inseto do gênero *Anopheles*. Nos países tropicais e subtropicais, essa moléstia representa um dos mais importantes problemas de saúde pública, acometendo milhões de pessoas. Nas áreas endêmicas, número considerável de pacientes chega ao óbito, principalmente as crianças e gestantes. No Brasil, a maior parte do território possui condições para a transmissão da malária.¹ Sua área endêmica original corresponde a 6,9 milhões de Km².

O aparecimento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a drogas anteriormente seguras e eficazes; a inexistência, até o momento, de um único tratamento igualmente eficiente contra ambas as espécies de *Plasmodium* prevalentes em nosso país (*P. vivax* e *P. falciparum*) e a grande dificuldade para se diferenciar, clinicamente, a infecção causada por uma ou outra espécie, levam à necessidade da realização do diagnóstico laboratorial para o tratamento adequado dos pacientes. Ora, para se ter diagnóstico e tratamento mais precoce, a fim de evitar-se a ocorrência freqüente de formas graves da malária, é preciso estender a rede de laboratórios por toda a área endêmica. Por outro lado, fora da área endêmica, é preciso que médicos e laboratoristas estejam atentos e aptos a diagnosticar e tratar casos importados de malária, uma vez que o fluxo de pessoas entre as áreas endêmicas e não-endêmicas é bastante intenso.

A doença em gestante é digna de atenção especial, não só porque a mortalidade é alta, como também porque fármacos empregados no tratamento não se afiguram sempre inócuos para mãe e feto, podendo promover aborto e infecção no produto da concepção.

AGENTES TRANSMISSORES DA MALÁRIA (VETORES)

A malária é transmitida de pessoa para pessoa pela picada de insetos do gênero *Anopheles*, que se infectam sugando o sangue de um indivíduo infectado. Além da transmissão natural, as pessoas também podem se infectar por transfusão sanguínea, pelo uso de seringas contaminadas e, eventualmente, por ocasião da gestação.

CICLO BIOLÓGICO NO HOMEM

O ciclo do parasita, no homem, realiza-se de forma assexuada. Inicia-se com a inoculação de esporozoítos pelo anofelino, formas estas que, em menos de 30 minutos, dirigem-se aos hepatócitos, onde multiplicam-se. Esse período é chamado de incubação, variável em cada espécie. Durante esse período, os esporozoítos, já diferenciados, se multiplicam e rompem as células, caindo na circulação sob a forma de merozoítos, vindo a ocupar as hemácias. Inicia-se, então, um ciclo eritrocítico, com novas multiplicações do parasita, gerando formas diversas, como trofozoítos e esquizontes. Com o rompimento das hemácias parasitadas, liberam-se novamente os merozoítos na circulação, iniciando-se um novo ciclo. Algumas formas de merozoítos diferenciam-se em gametócitos, que são responsáveis pela transmissão da malária aos anofelinos que porventura venham sugar este sangue. Estes gametócitos, se não tratados, permanecem na circulação por cerca de 30 dias, e não são patogênicos.

O ciclo da malária por *P. vivax* e *P. ovale* diferencia-se do acima descrito por apresentar um ciclo tissular; ou seja, alguns esporozoítos diferenciam-se em hipnozoítos e ficam adormecidos por períodos que atingem até mais de dois anos, voltando à circulação sob a forma de merozoítos, iniciando-se um novo ciclo.



9.2-QUADRO CLÍNICO

O intervalo que transcorre desde a penetração do parasita no organismo, até o aparecimento dos primeiros sintomas, varia de acordo com cada espécie. Na infecção pelo *P. falciparum*, o período de incubação é de sete a 27 dias, média de 12 dias. Na infecção pelo *P. vivax* varia de oito a 31 dias, média de 14 dias. Na infecção pelo *P. malariae*, o período de incubação é mais longo, de 28 a 37 dias, média de 30 dias. Os sintomas da doença não aparecem logo depois da picada do inseto. Durante alguns dias, a pessoa não apresenta sintomas; é o período de incubação, após o qual, vem o acesso malárico, marcado por três sintomas distintos: febre, calafrios e suor intenso. Os acessos febris geralmente surgem em picos, apresentando, nos intervalos, períodos de melhora aparente.

Não existe sintoma ou sinal patognômico da malária. A doença manifesta-se principalmente com febre irregular, cefaléia, calafrios, sudorese, lombalgia diarreia e vômitos. Hepatoesplenomegalia e icterícia ocorrem raramente, nos casos mais graves. A presença de síndrome infecciosa e o temor frente às possibilidades evolutivas da doença podem gerar quadro de ansiedade, principalmente em pacientes urbanos, de nível sócio econômico mais elevado.

A icterícia constitui sinal de alerta para complicações. Ocorre tardiamente e não se relaciona com a presença de doença hepática prévia. Instala-se quase sempre de maneira brusca, em nível elevado, acompanhado de aumento moderado das transaminases séricas, fosfatase alcalina e gama-glutamil-traspeptidase. Essas alterações provavelmente refletem colestase intra-hepática, por alterações funcionais do hepatócito, e hemólise intravascular.

A esplenomegalia é mais freqüente nos indivíduos que estão apresentando crises de malária pelo menos pela segunda vez ou, então, naqueles nos quais o acesso já persiste há mais de uma semana. Portanto, o aumento do tamanho do baço é raro nos doentes com ataque primário e, quando presente, pode indicar doença mais agressiva, com alta parasitemia.² Entretanto, é comum a palpação do baço em infantes.

Os principais indicadores clínicos de mau prognóstico, para pacientes com malária grave, são: idade menor que três anos, coma profundo, convulsões, ausência de reflexos corneanos, rigidez de descerebração, sinais clínicos de insuficiência renal ou edema agudo de pulmão e hemorragia retiniana. Entre os critérios laboratoriais de mau prognóstico, destacam-se: parasitemia maior que 250.000/mm³, hematócrito menor que 20%, hemoglobina menor que 7,1 g/dl, glicemia menor que 40mg/dl e creatinina maior que 3,0mg/dl .

9.3-DIAGNÓSTICO

O elemento mais importante no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como nas não-endêmicas, é sempre se pensar na possibilidade da doença.

Diante de quaisquer dos sintomas anteriormente referidos, associados à história do paciente ter estado em área endêmica nos últimos 30 dias deve-se suspeitar de malária. Deverá ser então realizada a hemoscopia de gota espessa, coletada por punção digital e preparada segundo técnica de Walker.³ Outros meios de diagnóstico são o QBC (Quantitative Buffy Coat) e o DIPSTICK (PARA SIGHT F), que detectam os antígenos HRP-2 de *P. falciparum*. A técnica de PCR (reação de polimerização em cadeia) é outra possibilidade diagnóstica, embora não esteja disponível para uso clínico rotineiro.



Na maioria dos casos, a hemoscopia revela a presença de parasita da malária. Os exames de gota espessa são mais úteis do que os de esfregaço na identificação do plasmódio, principalmente quando a parasitemia é baixa.

A metodologia laboratorial padrão ouro, utilizada para o diagnóstico parasitológico quantitativo e qualitativo da malária, é a gota espessa de sangue e, o método de coloração, o de Walker.

O resultado do exame de gota espessa é emitido seguindo as seguintes abreviações: **F-** *P. falciparum*, **Fg-** gametócito de *P. falciparum*, **V-** *P. vivax*, **M-** *P. malariae* e **V+Fg** ou **V+F-** mista. Em frente à sigla da espécie, descreve-se a quantidade em número ou em cruces. (Quadro)

QUADRO- ESTIMATIVA DE PARASITEMIA NAS INFECÇÕES MALÁRICAS

Número de parasitas por 100 campos	Número de parasitas por mm ³ de sangue	Notações em cruces
de 1 a 39	5 - 195	número de 1 a 39
40 - 60	200 - 300	+/2
100	500	+
200 - 2.000	1.000 - 10.000	++
2100 - 20.000	10.500 - 100.000	+++
> 20.000	> 100.000	++++

(+) Objetivas de imersão de aumento 100 X 7 = 700X

O diagnóstico diferencial da malária deve ser feito com meningite, febre tifóide, septicemia, influenza, hepatites, leptospirose, arboviroses (febre amarela, dengue, febres hemorrágicas) e todos os tipos de encefalite viral. Nas gestantes, deve-se distinguir a malária da infecção puerperal, das infecções urinárias e das mastites. Nas crianças, as convulsões causadas pela malária devem ser distinguidas das convulsões febris.

Em Belo Horizonte, o exame de gota espessa pode ser realizado no Centro de Referência em Malária localizado na Faculdade de Medicina da UFMG, Av. Alfredo Balena 190 sala 3042, telefone: 0XX31 32220629

9.4 - TRATAMENTO DA MALÁRIA

TRATAMENTO GERAL

Todo indivíduo com febre alta, diária ou não, com ou sem calafrios e/ou sudorese intensa, lombalgia, cefaléia, vômitos e artralguas, procedente de área malarígena, especialmente da Região Amazônica, deve ser considerado como suspeito de apresentar infecção malárica. A etiologia é comprovada pela hematoscopia positiva.

Em caso de suspeita de malária por *P. falciparum*, quando a epidemiologia é compatível com o diagnóstico de infecção e vindo da região endêmica há menos de 20 dias estamos autorizados a iniciar terapêutica para *P. falciparum* mesmo com microscopia negativa.



Os pacientes com malária devem ser mantidos em repouso no leito, devido à freqüente hipotensão postural. Temperaturas corpóreas acima de 38,5°C associam-se com convulsões febris, em especial entre as crianças e, entre 39,5 e 42°C, com coma e seqüelas neurológicas permanentes. As temperaturas elevadas em gestantes com malária contribuem para o sofrimento fetal. Conseqüentemente, a temperatura deve ser controlada por compressas frias ou drogas antipiréticas, como paracetamol e dipirona.

Os critérios para internação em relação ao *P. falciparum* são: oligúria, hematúria, cefaléia intratável, icterícia, dispnéia e vômitos incoercíveis. Em relação à parasitemia, internar sempre que esta for maior que 79.000 parasitas por mm³. É importante a verificação do nível de consciência do paciente, e interná-lo sempre que houver alteração deste parâmetro. Para o *P. vivax*, são raros os casos que necessitam de internação, destacando-se os casos de vômitos freqüentes e o comprometimento do estado geral.

Constituem critérios clínicos de gravidade: coma, anemia com hematócrito menor que 15% e/ou hemoglobina menor que 5 g/dl ou diurese menor de 400ml em 24h, ocorrência de síndrome da angústia respiratória do adulto, hipoglicemia com glicose menor que 40mg/dl, pressão sistólica menor que 70 mmHg; sangramento espontâneo, convulsões generalizadas em número de duas em 24 horas, acidemia com pH menor que 7,25 e/ou bicarbonato menor que 15 mmol/l, hemoglobinúria macroscópica e alta parasitemia, mais de 79.000 parasitas /mm³.

Todas as gestantes com malária devem ser consideradas de alto risco, e internadas em caso de vômitos ou sinais que indicam maior gravidade. As com malária grave devem ser transferidas para unidades de tratamento intensivo, quando possível. Não se deve operar uma gestante em crise hemolítica. O parto normal ou cesárea deve ser feito após a depuração total da parasitemia.

A hipoglicemia pode constituir sério problema na malária grave, principalmente em gestante e crianças. A glicose pode ser administrada por via endovenosa ou por sonda nasogástrica.⁴

Os seguintes parâmetros devem ser observados no controle clínico e laboratorial:

A- **Glicemia**, as drogas anti-maláricas são hipoglicemiantes, assim como a própria infecção malárica, já que o parasita consome glicose em seu metabolismo. Esses fatores predis põem à hipoglicemia.

B- **Plaquetas** - há tendência à plaquetopenia.

C- **Hemoglobina** - a hemólise é característica da malária, levando à anemia.

D- **Uréia e creatinina** - deve-se verificar a função renal, comumente comprometida na malária grave. Em caso de diminuição da diurese, faz-se necessária a hidratação por infusão de solução salina; se ocorrer insucesso, iniciar emprego de diuréticos, preferencialmente a furosemida, em doses crescentes a cada meia hora, até 500mg. A dopamina é uma outra opção, caso a terapêutica diurética seja infrutífera devendo ser administrada na dose de 2,5mg/kg/min. Apesar da administração de líquidos ser benéfica para a função renal, deve-se lembrar que, devido ao comprometimento de múltiplos órgãos, essa conduta pode levar ao agravamento da função pulmonar, motivo pelo qual deve-se, sempre que possível, monitorizar a pressão de artéria pulmonar (Swan-Ganz). Se ocorrer grande aumento das escórias, hipercapnia, acidose metabólica e/ou sobrecarga de fluidos, indica-se a diálise, até que haja a recuperação dos rins. A diálise peritoneal é adequada na maioria dos casos.⁵



Resistência ao tratamento antimalárico.

Resistência é a capacidade de sobrevivência ou multiplicação demonstrada pelos parasitas de uma cepa, apesar da administração e absorção de um medicamento em doses iguais ou superiores às normalmente administradas nos limites de tolerância do doente. Comumente a malária por *P.falciparum* é capaz de desenvolver resistência, ocasionando sério problema terapêutico. Sempre que se detectam casos resistentes, o esquema terapêutico deve ser modificado. Por isso, a importância de se contar com arsenal terapêutico completo e variado.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

O tratamento da malária objetiva: 1) atingir a cura clínica, pela destruição das formas sanguíneas assexuadas dos parasitas; 2) impedir as recidivas, nos casos de *P.vivax* e *P. ovale*, pelos hipnozoítos incubados no fígado; e 3) reduzir as fontes de infecção, pela destruição dos gametócitos que podem infectar os anofelinos, impedindo, assim, a propagação da doença à coletividade.

Tratamento da malária por *P. falciparum*.

Esquema 1 - Quinino associado à tetraciclina ou doxamiciclina.

O emprego associado de quinino e tetraciclina constitui o principal esquema de tratamento padronizado no Brasil, principalmente em áreas endêmicas. O quinino deve ser administrado preferencialmente por via oral e, em casos de vômitos, por via endovenosa. A dosagem é de 30mg/kg/dia, durante três dias, dividido em duas ou três doses. Por via endovenosa, empregam-se as mesmas dosagens, diluindo-se as ampolas em 200ml de solução glicosada e administrando-as em três horas. Associar a tetraciclina na dose de 500mg, três vezes ao dia, por sete dias. Evitar leite e derivados durante o tratamento, para não ocorrer a inativação da tetraciclina. Caso o paciente não esteja em condições de receber administração oral, por motivo de vômitos, trocar a tetraciclina pela clindamicina venosa (ver esquema 3). A tetraciclina também pode ser substituída pela doxiciclina na dosagem de 100mg duas vezes ao dia por cinco a sete dias dias.⁶

Esquema 2 - Mefloquina.

Emprega-se mefloquina, 16 mg/kg dose única, via oral. Em áreas não-endêmicas, desde que o paciente não pretenda retornar para região endêmica nos próximos 30 dias, este esquema pode ser usado como primeira opção, não havendo, assim, risco de resistência do *P. falciparum* pela contato prolongado com a droga, que tem meia-vida por mais de 20 dias.

Este esquema, pode ser usado em gestante somente após o primeiro trimestre da gestação. Por ser droga derivada do quinino, pode também ocasionar contrações uterinas, parto prematuro, mal estar fetal e abortamento. Neste esquema, obtém-se a cura em 97% dos casos, após 21 dias.

Se a administração de mefloquina torna-se necessária após emprego de quinino, em casos de resistência a esta droga, deve-se aguardar 18 horas após a última dose de quinino, para evitar-se agravamento dos efeitos colaterais, principalmente de vômitos.



Esquema 3 - Quinino associado à clindamicina.

Para crianças com menos de oito anos, e para gestante em qualquer época da gestação, situações em que a tetraciclina é contra-indicada, a associação de quinino com a clindamicina é o esquema terapêutico preferencial, pela sua eficácia e inocuidade para a mãe e para o feto. As drogas são bem toleradas, exceto na administração oral da clindamicina. O quinino deve ser administrado na dosagem de 10mg/kg/peso, via oral, ou endovenoso, três vezes ao dia, por três dias, associado à clindamicina 7mg/kg/dose, três vezes ao dia, por sete dias, via oral ou endovenosa. Este esquema é indicado também em casos de vômitos, pela facilidade da administração venosa.

Esquema 4 - Quinino.

Também indicado para crianças com menos de oito anos, onde a tetraciclina não pode ser usada, e naquelas com menos de 30 quilos, onde a artemisinina é contra indicada, e nas gestantes em qualquer período da gravidez. O esquema empregando quinino durante sete⁶ a 10 dias é bastante seguro, embora possa induzir contrações uterinas e causar eliminação de mecônio durante o parto. Apesar do quinino ser, além disso, droga potencialmente teratogênica, esses efeitos são considerados de importância secundária em relação aos benefícios dessa droga no tratamento da malária por *P. falciparum* na gestação. O quinino é empregado na dose de 10mg/kg/dose, de 8/8 horas, via oral, ou por via endovenosa, em caso de vômitos, (diluir em solução glicosada 200 ml e infundir em três a quatro horas). Dar preferência para a administração oral, e internar todos os pacientes com vômitos ou parasitemia alta (acima de 75000 parasitas por mm³ ou+++). Oferecer glicose à vontade, via oral ou endovenosa (o quinino estimula a produção de insulina e pode levar à hipoglicemia, que agrava o prognóstico). Este esquema apresenta o inconveniente de ser uma monoterapia, sendo que, em caso de resistência ao quinino, o prognóstico torna-se pior.

Esquema 5 - Derivados da artemisinina

Os derivados da artemisinina têm-se mostrado muito eficazes e de ação muito rápida na redução e eliminação da parasitemia. Entretanto, têm sido descritos casos de resistência a estas drogas. Assim, é necessário que esses medicamentos não sejam utilizados de forma abusiva.

A artemisinina é medicação de ação muito rápida quanto à depuração da parasitemia. Deve ser reservada para os casos graves ou multirresistentes, principalmente quando a parasitemia estiver acima de 75000 parasitas por mm³. Apresenta o inconveniente de não levar à cura radical, o que torna necessária a associação com outra droga. O tratamento completo compreende a administração da droga na dose de 1,6 mg/kg por via endovenosa, nas horas zero, quatro, 24, 48 e 72. No segundo ou terceiro dia de tratamento, sua administração deve ser associada com o uso da mefloquina, na dose de 16 mg/kg/dia, em dose única. Em casos de gestante no primeiro trimestre, a mefloquina deve ser substituída pela clindamicina, 21mg/kg/dia, via oral ou endovenosa, por sete dias, iniciando-se seu uso no primeiro dia de tratamento. A artemisinina também pode ser administrada, por via intramuscular, nas mesmas dosagens, nas horas zero, 12, 24, 48 e 72 ou por via oral, 100mg na primeira dose e 50mg de 12 em 12 horas, por cinco dias.⁷



Esquemas de tratamento da malária por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*

Emprega-se a cloroquina 10 mg/kg/dose, no primeiro dia, e 7,5 mg/kg/dose, nos segundo e terceiro dias, em dose única diária. Nas infecções pelo *P. vivax* e *P. ovale* inicia-se também o tratamento com a primaquina no primeiro dia, visando eliminar os hipnozoítos presentes nos hepatócitos, na dose de 0,25 mg/kg/dia, em dose única diária, por sete dias. Nos três primeiros dias, a droga deve ser administrada junto com a cloroquina. Em caso de gestantes e crianças com menos de seis meses, o tratamento é feito apenas com a cloroquina, pois o uso da primaquina está contra-indicado. Entretanto, para evitar as recaídas, nesses casos a cloroquina deve ser administrada na dose de 5 mg/kg por semana, em dose única, até poder-se administrar a primaquina, que deve ser dada na dosagem de 0,25 mg/Kg/dia por 14 dias, sempre que se desejar tratamento radical (até o término da lactação ou até a criança completar seis meses). Em casos de vômitos, ou estado geral debilitado, administrar a cloroquina endovenosa nas mesmas dosagens da via oral em regime de internação. A medicação deve ser diluída em solução glicosada e infundida em quatro horas). A primaquina deverá ser administrada assim que o paciente estiver em condições de deglutir sem a ocorrência de vômitos.

Em casos de recaída, ou seja, retorno da parasitemia sem que o paciente tenha voltado à área endêmica, e durante as verificações de cura, adota-se a seguinte conduta: a) na primeira recaída, repete-se o esquema 1, prolongando o emprego da primaquina por 14 dias; b) na segunda recaída, repete-se o esquema 1, prolongando-se a administração de primaquina por 21 dias; c) na terceira recaída, repetir o esquema 1, porém com dose dobrada de primaquina (0,50 mg/Kg/dia por 14 dias). Deve-se verificar se o paciente tomou corretamente a medicação, e se a dosagem prescrita estava de acordo com o peso do paciente.

Esquemas para malária mista

Em zonas de alta endemicidade de infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, grande porcentagem das pessoas é infectada por estas duas espécies de parasitas, apesar de não ser comum encontrá-los, simultaneamente, no sangue periférico; quando isto ocorre, estamos diante de uma "infecção mista".

Quando ocorre a infecção por duas espécies de *Plasmodium*, em um mesmo indivíduo, deve-se tratá-la como se fosse causada por *P. falciparum* e completar o tratamento com 14 dias de primaquina, como no esquema para *P. vivax*.

Casos de malária mista em gestantes devem ser tratados como infecções causadas por *P. falciparum*, já que toda a medicação eficaz para o *P. falciparum* é também eficaz para as outras espécies. A cloroquina na dose de 5 mg/kg/semana, via oral, deverá ser mantida para prevenir as recaídas do *P. vivax*, que permanece aninhado no fígado sob a forma de hipnozoíto, até se poder fazer o tratamento com a primaquina, conforme o esquema para *P. vivax*.

Durante a gestação, contra-indica-se o uso de primaquina para erradicação dos gametócitos do sangue. Contudo, a paciente deve ser orientada a não frequentar locais onde exista transmissão da malária.



CONTROLE DE TRATAMENTO

Nas infecções por *P.vivax*, *P.ovale* e *P.malariae*, as lâminas de verificação de cura (gota espessa) devem ser feitas mensalmente, por seis meses, iniciando-se a investigação a partir do trigésimo dia após o término da medicação, e sempre que o paciente apresentar algum sintoma, principalmente febre. Orientar o paciente quanto à necessidade de se efetuar o retorno até dois anos após a doença, em caso de ocorrência de febre.

O controle ambulatorial de malária por *P.falciparum* deve ser feito diariamente até a depuração da parasitemia e semanalmente, por um mês, e sempre que ocorrer febre ou outros sintomas sugestivos de infecção.

Em caso de infecções mistas, o controle ambulatorial e as lâminas de gota espessa devem ser feitas diariamente, até a depuração da parasitemia e, semanalmente, por um mês. Também deve ser feito um controle mensal por seis meses, iniciado um mês após o término da primaquina, a fim de controlar as recaídas do *P. vivax*. Sempre, em caso de febre ou outros sintomas, o paciente deve estar orientado para retornar ao atendimento e repetir seu exame.

ASPECTOS ESPECIAIS DO TRATAMENTO DA MALÁRIA

Tratamento de gestantes- Na gestante, mais do que em outros pacientes, a malária apresenta evolução fatal, talvez em decorrência do perfil imunológico dessas pacientes. Como mecanismo de proteção do feto, para que o mesmo não sofra rejeição imunológica materna, há, na gravidez, queda significativa da imunidade celular⁸ e, também, depressão não-quantitativa da imunidade mediada por anticorpos, decorrente da hemodiluição própria da gravidez⁹. O uso de derivados da artemisinina em gestantes graves, em qualquer fase da gestação, foi autorizado pela OMS, não se recomendando, porém, o emprego da mefloquina no primeiro trimestre da gestação.

Uso da primaquina como gametocitocida- A primaquina deve ser usada no sétimo dia de tratamento para eliminar os gametócitos e evitar a transmissão do *P.falciparum*, independentemente de qual esquema foi instituído, na dosagem de 45mg/dose única ou 0,75mg/kg/dose. O uso desse gametocitocida pode retardar o aparecimento de resistência.

Tratamento da malária grave- O emprego de corticosteróides acarreta efeitos indesejados na evolução da malária cerebral, sendo contra- indicado nesta condição.¹⁰ Por outro lado, existem indícios de que o uso de pentoxifilina, inibidor da síntese do fator de necrose tumoral, possibilita melhor evolução clínica em crianças comatosas. No tratamento da malária grave, é fundamental a disponibilidade de drogas de atuação rápida como os derivados da artemisinina e o quinino. A exsangüíneotransfusão pode ser empregada excepcionalmente, principalmente quando ausentes as drogas de atuação rápida. As complicações mais importantes são: hipoglicemia, anemia, diminuição da diurese, dispnéia, hipertermia, convulsões, choque, sangramento, confusão mental. Em relação ao tratamento destas complicações, destaca-se a entubação oro-traqueal, para permitir melhor assistência ventilatória e prevenir o surgimento de pneumonia aspirativa. Deve-se evitar compressas frias em caso de hipertermia, dar preferência à ventilação e antitérmicos. O emprego do diazepam é indicado nas crises convulsivas. Em caso de choque, procurar afastar outras infecções e corrigir a hipovolemia com expansor adequado (plasma ou dextran) e, caso necessário, empregar drogas vasotivas. Repor sangue fresco ou fatores da coagulação em falta nos caso de sangramento; se o



tempo de protrombina apresentar-se aumentado, a vitamina K deverá ser administrada. A monitorização hemodinâmica, que permite um correto balanço hidro-eletrolítico, é extremamente útil nos casos de malária grave.

9.5 - PROFILAXIA

Existem vários tipos de profilaxia da malária, dentre eles a destruição de larvas de anofelinos através de saneamento. Para tanto, utiliza-se de controle com larvicida e controle biológico coletivo. A redução de criadouros por saneamento peridoméstico e engenharia sanitária apresenta bons resultados, Entretanto, não se dispensa a participação social e comunitária, por motivação familiar e pessoal, para um bom êxito do controle da transmissão. Para a profilaxia, é importante a caracterização da micro-estrutura epidemiológica, observando-se os fatores de risco, a dinâmica de transmissão e os criadouros. Enfim, criando-se a mentalidade malárica, que é a atenção para a doença, evitando-se diagnósticos tardios. Qualquer indivíduo que viaja para uma zona endêmica apresenta risco de contrair malária. Nenhum regime profilático fornecerá proteção total, mas muitos reduzirão substancialmente o risco de um episódio de malária.⁶ *Na eventualidade do aparecimento de febre, enquanto estiver viajando ou depois, a malária deve ser considerada como um dos diagnósticos.*

A prevenção da malária por quimioprofilaxia, particularmente para aqueles indivíduos que residem em áreas não-malarígenas mas que visitam áreas endêmicas, é, no momento, um procedimento polêmico. Os estudos publicados não são suficientemente concordantes ou consistentes, não estando, ainda, adequadamente mapeado o grau de resistência das diversas cepas de *P.falciparum* aos agentes usados na quimioprofilaxia. As normas publicadas vêm sendo modificadas habitualmente, sendo dirigidas para áreas de alta endemicidade e poucos recursos diagnósticos e terapêuticos.¹¹

De maneira geral não se recomenda no Brasil a profilaxia medicamentosa, sendo preferível optar-se por medidas individuais de proteção contra as picadas dos anofelíneos. Em situações especiais, contudo, pode-se recorrer à mefloquina, na dose de 250mg por semana, iniciando-se a medicação duas semanas antes da viagem à área endêmica, e mantendo-se um comprimido por semana, sempre no mesmo dia, até quatro semanas após o retorno da área endêmica. Entretanto, a mefloquina não previne a infecção, atuando na corrente sanguínea pela inibição do desenvolvimento do parasita e suprimindo os sintomas clínicos. Não devem fazer uso desse esquema de quimioprofilaxia os viajantes alérgicos à droga, com história pregressa de psicose ou convulsões, os que apresentam distúrbios de condução cardíacos, as grávidas e os que apresentam efeitos colaterais importantes à administração dos primeiros comprimidos.

Há várias maneiras adicionais de se reduzir o risco da malária, como a utilização de cortinados e uso de inseticida quando as portas são fechadas, roupas que impedem as picadas dos insetos, “sprays” e sabões repelentes e cautela para evitar as picadas à noite.



VACINAÇÃO ANTIMALÁRICA HUMANA

O desenvolvimento de vacina eficaz contra infecção pelo *P. falciparum* representa fato auspicioso, devido as elevadas taxas de morbiletalidade da doença, especialmente em crianças.

Embora não exista uma vacina antimalária comercialmente disponível, diversos estudos vêm despontando com vista à produção de vacinas antimaláricas com parasitas totais, frações purificadas e subunidades sintéticas ou produzidas pela técnica de recombinação gênica.



ANEXO

LABORATORIAL I



COMPETÊNCIAS DA DIRETORIA DO INSTITUTO OCTÁVIO MAGALHÃES DA FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS

**O IOM É O LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO
ESTADO DE MINAS GERAIS.**

MISSÃO:

“Elucidar os agravos de saúde à população através de investigação e diagnóstico laboratorial, bem como promover o desenvolvimento científico e tecnológico em consonância com as propriedades sanitárias do SUS.”



**LACEN – MG
DIVISÃO DE BIOLOGIA MÉDICA**

**PROCEDIMENTOS DE COLETA, CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE DE
AMOSTRAS BIOLÓGICAS PARA EXAMES LABORATORIAIS**

**Superintendente Geral da Fundação Ezequiel Dias
Dr. Ivan Antoninho Vaz de Melo**

**Diretor do Instituto Octávio Magalhães / LACEN-MG
Dr. Luiz Simeão do Carmo**

**Coordenador da Divisão de Biologia Médica e Chefe do Serviço de Sorologia
Eliana Furtado Moreira**

**Chefe do Serviço de Microbiologia
Geraldo Leocádio Filho**

**Chefe do Serviço de Metabolismo
Maria das Graças Alves Benfica**



Orientações Gerais

1- Todas as amostras devem ser encaminhadas ao LACEN-MG e/ ou ao macro-regional, acompanhadas da ficha epidemiológica do caso suspeito devidamente preenchida.

A identificação adequada da amostra é condição fundamental para garantia da qualidade e confiabilidade dos resultados.

2- Cuidados especiais:

- para a coleta de sangue, o paciente deverá, preferencialmente, apresentar-se em jejum;
- não puncionar área molhada com anti-séptico;
- retirar a agulha da seringa ao transferir o sangue coletado para o tubo de ensaio a fim de evitar hemólise;
- utilizar, obrigatoriamente, tubos de ensaios bem lavados e secos;
- para obtenção do soro, usar tubo sem anticoagulante com capacidade entre 10 e 20ml e, após a coleta, aguardar a retração do coágulo em temperatura ambiente ou a 37°C para posterior centrifugação. Manter, então, o soro em geladeira até 07 dias (após este tempo, congelar);
- a punção para obtenção de líquido é de responsabilidade exclusiva do médico;
- na coleta de fezes, evitar a contaminação com urina, água ou outros elementos;
- para identificação de insetos, mandá-los íntegros e acondicionados em caixas de papelão com ventilação;
- encaminhar as fichas epidemiológicas e/ou pedidos médicos, devidamente preenchidos com letra de forma e/ou escrita legível;
- para cada patologia, enviar uma ficha epidemiológica e/ou pedido médico e tubo igualmente separado.

3- Acondicionamento de amostra:

- utilizar recipientes apropriados (vide anexo laboratorial III);
- observar com atenção a temperatura adequada ao transporte das amostras. Quando for necessária refrigeração, as amostras devem ser enviadas em caixas de isopor com gelo envolto em saco plástico, a fim de evitar contaminação pela água.



4- Transporte da amostra:

- envolver os recipientes contendo as amostras em saco plástico para garantir a integridade da identificação;
- enviar as amostras em embalagens (caixas de isopor ou papelão) bem fechadas e identificadas conforme se segue:

Destinatário: Fundação Ezequiel Dias/LACEN-MG
Divisão de Biologia Médica/Serviço de
Rua Conde Pereira Carneiro, 80 – Bairro Gameleira
Belo – Horizonte – MG CEP.: 30510 – 010

5- Condicionamento das amostras:

Encaminhar os soros límpidos, sem fibrina, lipemia ou hemólise.

6- Para informações adicionais, entrar em contato através dos telefones:

Diretoria do Instituto Octávio Magalhães....(31) 3371 – 9461 Fax: (31) 3371 – 9463
Coordenação da Divisão de Biologia Médica.(31)3371-9478 Fax: (31) 3371 – 9480
Secretaria da Divisão.....(31)3371-9479 Fax: (31) 3371 – 9480
Bacteriologia.....(31)3371 - 9484 Fax: (31) 3371 – 9480
Metabolismo.....(31)3371 – 9482 Fax: (31) 3371 – 9480
Zoonoses.....(31)3371 – 9481 Fax: (31) 3371 – 9480
Virologia.....(31)3371 – 9481 Fax: (31) 3371 – 9480
Sorologia.....(31)3371 – 9473 Fax: (31) 3371 - 9474



ANEXO

LABORATORIAL

II



Diagnóstico Sorológico

- ⇒ Geladeira : 4°C até no máximo 1 semana
- ⇒ Freezer : - 20° C

Período de Coleta para Sorologia:

1. Malária – Período febril

2. Febre Amarela

Hepatites

a partir do 7º dia do início dos sintomas

3. Leptospirose

⇒ Macroaglutinação – 7º dia do início dos sintomas

⇒ Microaglutinação – 10 a 15 dias do início dos sintomas

Tempo de Execução dos Exames

⇒ 10 dias a 02 semanas

A adequação das primeiras suspeitas deverá ser feita pela Vigilância Epidemiológica (local) de acordo com o estudo epidemiológico, nosológico da região.

Centros de Referências

- 1. Malária ⇒ IMTM – Instituto de Medicina Tropical de Manaus
- 2. Hepatites ⇒ IEC – Instituto Evandro Chagas – Belém
⇒ FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz – RJ
- 3. Leptospirose ⇒ FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz - RJ

É fundamental que o resultado das provas bioquímicas sejam anotados na ficha epidemiológica que acompanha a amostra.



ANEXO

LABORATORIAL III



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA
COORDENADORIA DE CONTROLE DOS FATORES DE RISCO E AGRAVOS AMBIENTAIS

TÍTULO

ROTOCOLO DE FEBRES HEMORRÁGICAS

PÁGINA

78

Febre Maculosa RIQUETSIOSE (Em fase de implantação)	PCR e Isolamento da riquétsia em cultura de células (em implantação)	Petéquias Hemorrágicas	No início do aparecimento, de preferência antes da antibioticoterapia	Frasco estéril Congelado -10°C	Caixa com Gelo	Para PCR e isolamento entrar em contato com o laboratório antes da coleta.
		Sangue Total	Início dos sintomas, antes da antibioticoterapia	Tubo de ensaio com heparina a 4°C. Tubo com EDTA.	Caixa com Gelo	-
		Carrapatos	-	Frasco limpo com tampa de gaze e pedaços de grama. Temperatura Ambiente	Caixa sem Gelo	-
Febre Amarela e Dengue	Sorologia (MAC-ELISA)	1 ml de soro	A partir do 5º dia até 60 dias do aparecimento dos sintomas.	Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C	Caixa com Gelo	
	Isolamento do vírus e PCR Obs.: Para dengue é feito além do MAC-ELISA o ELISA IgM e IgG	1 ml de soro	Amostra para isolamento do vírus, deve ser coletada do 1º ao 4º dia do aparecimento dos sintomas	Manter 4 a 8°C, ser enviado imediatamente após coleta (no máximo 6 horas entre coleta e chegada do material a FUNED). Se não for possível, congelar o soro a -20°C e enviá-lo em caixa de isopor com gelo seco. (em 24 horas)	Caixa com Gelo Caixa com gelo seco	
Febre Tifóide	Cultura	Sangue	1º semana	-	Frasco com meio enriquecido em temperatura ambiente	-
	Sorologia (reação de Widal)	3 ml de soro	2ª semana	-	Tubo estéril . Manter 4 a 8°C	-
	Cultura	Fezes	2ª e 3ª semana	-	Swab em meio Cary-Blair. Após o 3º dia. Temperatura ambiente	-
Hantavírus (*) Em fase de implantação	Sorologia (ELISA)	3ml soro	A partir do 6º dia do início da sintomatologia	Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C	Caixa com gelo	Entrar em contato com o Laboratório de Virologia antes da coleta
Hepatite A Hepatite B Hepatite C	Sorologia (anti HAV IgM, anti HBc IgM, HBsAg, anti-HVC)	3 ml soro	A partir do 7º dia dos primeiros sintomas	Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C até 48 horas. -20 °C até 72 horas	Caixa com gelo	Amostra com folha epidemiológica obrigatória.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS
SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA
COORDENADORIA DE CONTROLE DOS FATORES DE RISCO E AGRAVOS AMBIENTAIS

TÍTULO

ROTCOLO DE FEBRES HEMORRÁGICAS

PÁGINA

79

Hepatite C Em implantação*	Carga Viral	1 ml de soro 1 ml de plasma	Monitoramento da doença	-	-	Entrar em contato com o Laboratório de Virologia antes da coleta (forma de coleta diferente)
Tifo Exantemático (RIQUETSIOSE)	Sorologia (IFI, Weil-Felix)	3ml soro Pulgas	A partir do 7º dia do início da sintomatologia -	Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C Frasco limpo com tampa de gaze. Temperatura ambiente	Caixa com Gelo Caixa sem Gelo	A amostra deve ser acompanhada da ficha epidemiológica
Leptospirose	Sorologia (Testes de macro e microaglutinação, ELISA, IgM e IgG)	1ª amostra (1 ml de soro) 2ª amostra (3 ml de soro)	A partir do 1º dia do início dos sintomas A partir do 10º dia do aparecimento dos sintomas	Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C Tubo de ensaio com tampa. Manter 4 a 8°C	Caixa com Gelo	A amostra deverá ser encaminhada juntamente com a ficha epidemiológica devidamente preenchida
Meningite Viral Em implantação*	Deteção de DNA/RNA viral	Líquor (LCR) 0,5ml congelar imediatamente após a coleta	-	Frasco plástico ou vidro novos e estéreis hermeticamente fechados e envoltos em saco plástico individual. Congelado a -20°C	Gelo seco ou nitrogênio líquido	O frasco de coleta deve ser novo e estéril. Entrar em contato com o Laboratório de Virologia antes da coleta.



ANEXO

LABORATORIAL

IV



FIOCRUZ /FUNED

MARCADORES DE HEPATITES

<u>MARCADOR</u>	<u>INTERPRETAÇÃO SOROLÓGICA</u>	
<u>HEPATITE A</u>	Anti-HAV IgM	Indica a presença de infecção A aguda
	Anti-HAV IgG	Indica contato prévio com vírus da hepatite A. Proteção contra hepatite A
<u>HEPATITE B</u>	HBsAg	Indica a presença de infecção e desaparece após a cura. Sua presença por mais de 6 meses indica infecção crônica.
	Anti-HBc	Contato com vírus. Sua presença indica infecção presente ou passada.
	Anti-HBc IgM	Indica Hepatite B aguda.
	Anti-HBs	Indica proteção contra a Hepatite B
	HBeAg	Indica alta infectividade e é detectável durante a replicação viral
	Anti-HBe	Indica diminuição de infectividade e geralmente corresponde à resolução da infecção
	HBV-DNA	Indica replicação viral ativa
<u>HEPATITE C</u>	Anti-HCV	Indica contato com o vírus. Sua presença indica infecção presente ou passada.
	HCV-RNA	Indica presença do vírus



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 01- Marques, A. C. ; Gutierrez, H.C. Combate à malária no Brasil; situação atual e perspectivas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. **27** (supl III); 91-108, 1994.
- 02- Camargo,L.F.A.; Burattini,N.M. Malária. In Ramos, O.L.; Rothschild H.A. (eds) Atualização Terapêutica. Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento, 16º edição, Artes Médicas, São Paulo, 1993.
- 03-CEMETRON - Centro de Medicina Tropical de Rondônia. Manual de Terapêutica de Malária, Porto Velho, Rondônia. 10p, 1993.
- 04- World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg. **84**: 1-65. 1990.
- 05- Boulos,M. Tratamento da malária grave. Rev. Soc. Bras. Med. Trop **25** (supl.II): 41-42,1992.
- 06- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Terapêutica de Malária. 99p, 1996.
- 07- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, Tratamento da Malária Grave e Complicada. GENEBRA, 56p,1995.
- 08- Weinberg, E.D.- Pregnancy-associated immune suppression: risks and mechanisms. Microb. Pathog. **3**: 393-397, 1987.
- 09- Brabin, B.J. - Epidemiology of infection in pregnancy. Rev. Infect. Dis. **7**: 579-603,1985.
- 10-Tosta, C.E. Avanços na Imunologia e o Controle da Malária. Rev. Soc. Bras. Med. Trop **25** (supl.II): 62-63,1992.
- 11- Clark, I.A.; Rockett,K.A. Cowden,W.B. Proposed link between cytokines, nitric oxide and human cerebral malaria. Parasitol. today **7** : 205-7, 1991
- 12- CECIL, Russell. Bennett, J. Claude. Textbook of medicine, 20 ed, 1996. Edited by Bennett & Plum. p. 767.
- 13- LEITE, José Geraldo, et al. Informe Técnico: Manual de Raiva e Leptospirose. 2ed. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde de MG, 2000.



14-KRETTLI, A.U. Cor J. F. Malária humana, situação atual, problemas de diagnóstico e imunidade. Ciência e Cultura ,42(8):551- 574, 1990.

15-MANDELL, Duoglas and Bennedit's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4 ed. 2 V. United States of America, 2000.

16-Ministério da Saúde, FUNASA. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília, abr/2001. 142p.

17-Informe Epidemiológico do SUS. Brasília, vol. 9, nº3. jul/set/2000.

18-Manual de Dengue: Vigilância Epidemiológica e Atenção ao Doente, 2 ed. Brasília: DEOPE, 1996.

19-Informe Epidemiológico do SUS. Brasília, v. 9, nº3. jul/set/2000.

20-Manual de Terapêutica de Malária. Brasília, 1996. 99p.

21-Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Brasília, 1999.

22-Vigilância Epidemiológica da Síndrome Pulmonar por Hantavírus. Brasília.

23-VERONESI,Ricardo, FOCACCIA, Roberto. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, 1996.

24- SCHCHTER, Mauro, MARANGONI, Vantil Denise. Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1998.