

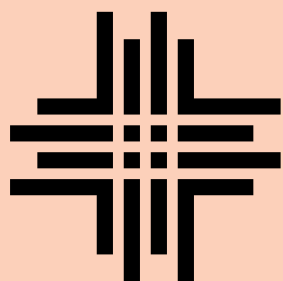
OTICURSO

MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 4

PRINCIPAIS SÍNDROMES FEBRIS



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 4

INFECTOLOGIA

2019

Cap. 1 - Febre Tifoide

Introdução
Patogênese
Quadro Clínico
Diagnóstico
Tratamento
Profilaxia

Cap. 2 - Leptospirose

Introdução
Patogênese
Quadro Clínico
Diagnóstico
Tratamento
Profilaxia

Cap. 3 - Dengue

Introdução
Patogênese
Quadro Clínico
Diagnóstico
Tratamento
Profilaxia

Cap. 4 - Febre Amarela

Introdução e Epidemiologia
Quadro Clínico
Diagnóstico
Tratamento
Profilaxia

Cap. 5 - Leishmaniose Visceral - Calazar

Introdução
1. Definição e Etiologia
2. Epidemiologia
Ciclo Evolutivo e Transmissão
Quadro Clínico
1. Resposta Imunológica: Infecção x Doença
2. Forma Oligossintomática
3. Forma Aguda
4. Forma Crônica – Calazar Clássico
5. Calazar na Infecção pelo HIV
6. Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar (LDPC)
Diagnóstico

1. Diagnóstico Diferencial
2. Confirmação Diagnóstica
3. Teste Intradérmico de Montenegro

Tratamento
Profilaxia

Cap. 6 - Malária

Introdução
1. Ciclo Evolutivo
2. Diferenças entre as Espécies de Plasmodio
3. Epidemiologia – Modos de Transmissão

Patogênese

1. Aspectos Gerais
2. Forma Grave da Malária – *P. falciparum*
3. Papel da Imunidade – “Não Imunes” versus “Semi-Imunes”
4. Proteção Natural – Traço Falcêmico, Talassemias

Quadro Clínico

1. Malária por *P. vivax* – “Febre Terça Benigna”
2. Malária por *P. falciparum* – “Febre Terça Maligna”
3. Malária por *P. malariae* – “Febre Quartã”
4. Malária na Gestante
5. Malária Crônica
6. Síndrome da Esplenomegalia Tropical
7. Linfoma de Burkitt e Infecção pelo EBV

Diagnóstico

Tratamento

1. Tratamento do *P. vivax* e do *P. ovale*
2. Tratamento do *P. falciparum*
3. Tratamento do *P. malariae*

Profilaxia

1. Medidas Contra o Mosquito
2. Quimioprofilaxia

Cap. 7 - Ebola, Chikungunya e Zika

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concurso

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap. 1

FEBRE TIFOIDE

INTRODUÇÃO

O que é tifo? O termo “tifo” define uma antiga e histórica doença infecciosa epidêmica, caracterizada por síndrome febril, *rash* cutâneo (exantema), cefaleia, depressão e *delirium* (estado confusional). A palavra *typhus* deriva do grego e quer dizer “esfumaçado”, referindo-se a bradipsiquismo e apatia, comuns no quadro clínico da doença. O tifo epidêmico, ou exantemático, como era chamado, dizimou milhares de pessoas durante as duas grandes guerras, acometendo soldados e prisioneiros de guerra, especialmente aqueles que foram confinados em campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial. Por volta de 1918, um cientista brasileiro chamado Henrique da Rocha Lima, então chefe da seção de patologia do Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo, detectou no intestino de piolhos humanos os micro-organismos intracelulares responsáveis pelo tifo epidêmico. Denominou o agente *Rickettsia prowaseki*, numa homenagem póstuma a dois cientistas vitimados pela doença durante a pesquisa sobre o tifo: o americano Howard Taylor Ricketts e o austríaco Stanislau von Prowasek. As riquetsias são pequenas bactérias Gram-negativas pleomórficas (medindo 0,6 x 0,3 micrômetros) que se caracterizam pelo parasitismo intracelular obrigatório. O piolho humano do corpo (*Pediculus humanus corporis*) é o vetor da riquetsia incriminada no tifo epidêmico exantemático.

E a Febre Tifoide? Havia uma outra doença epidêmica que se manifestava com febre, dor abdominal, diarreia, *rash* cutâneo, cefaleia e *delirium*, sendo distinguida do tifo epidêmico exantemático apenas em 1837, por Gerhard. Este pesquisador destacou algumas diferenças clínicas importantes em relação ao tifo (início insidioso, *rash* cutâneo mais discreto ou ausente, manifestações gastrointestinais mais proeminentes), além de constatar a clássica lesão necroinflamatória nas placas de Peyer encontrada nos estudos anatomopatológicos – uma característica ausente no tifo. Esta “nova” entidade nosológica foi então denominada **febre tifoide** e o seu agente etiológico, descoberto por volta de 1880, é uma bactéria Gram-negativa entérica do gênero *Salmonella*, que ganhou a nomenclatura *Salmonella typhi*. Pelo frequente acometimento intestinal, muitos autores passaram a chamar a febre tifoide de **febre entérica**, um termo usado até hoje como sinonímia. Outra *Salmonella*, a *Salmonella paratyphi* (sorotipos A, B ou C), pode causar um quadro clinicamente indistinguível da febre tifoide. Neste caso, contudo, utiliza-se a nomenclatura **febre paratifoide**.

1. Agente Etiológico

O gênero *Salmonella* pertence à família *Enterobacteriaceae* (Gram-negativos entéricos ou enterobactérias). São bastonetes Gram-negativos, anaeróbios facultativos, que não produzem esporos, medindo cerca de 2-3 x 0,4-0,6 micrômetros, movimentando-se através de flagelos peritríquios (distribuídos por toda superfície bacteriana), como destacado na **FIGURA 1**. Por ser um Gram-negativo, apresenta na superfície de sua parede celular o lipopolissacarídeo (endotoxina), que contém o **antígeno O**, um dos principais determinantes antigênicos da bactéria. O outro é o **antígeno H**, que está presente nos flagelos. Esses dois antígenos irão determinar qual o **sorogrupo** da salmonela – A, B, C ou D. Ainda existe um terceiro antígeno variante – o **antígeno Vi**, presente apenas na *S. typhi* e na *S. paratyphi C*.

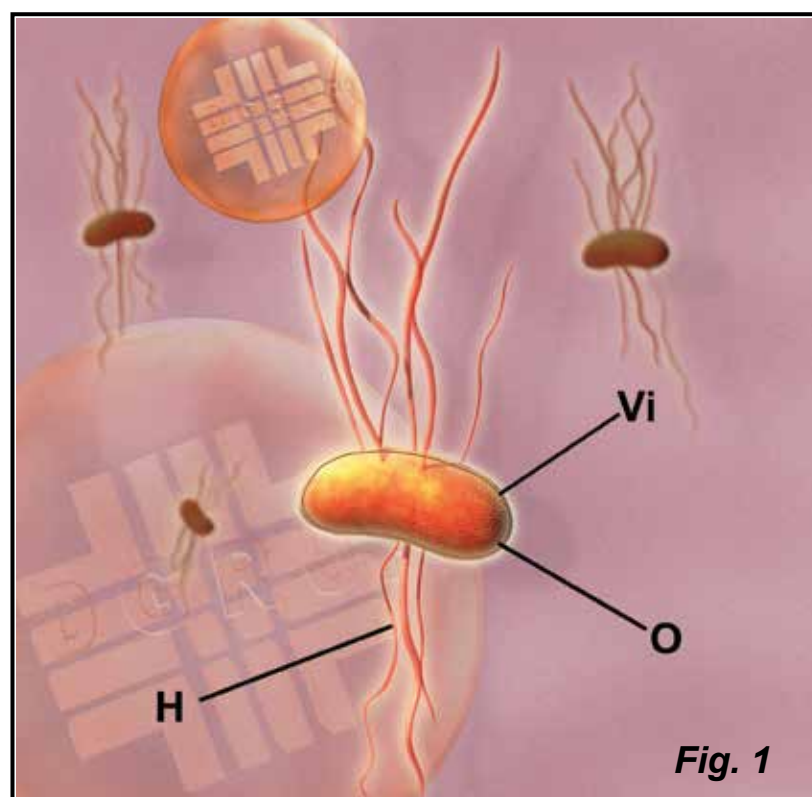


Fig. 1

Antes de 1983, a existência de múltiplas espécies de *Salmonella* era taxonomicamente aceita. Contudo, com o resultado de experimentos que indicaram um alto grau de similaridade entre o DNA das diversas espécies, o gênero *Salmonella* atualmente é separado apenas em duas espécies: *Salmonella enterica*, que contém seis subespécies (I, II, IIIa, IIIb, IV e VI), e a *Salmonella bongori*, anteriormente chamada de subespécie V. Apesar da presença de múltiplas subespécies, a *Salmonella entérica* subespécie I representa a principal salmonela patogênica ao homem. Os membros das subespécies são classificados em mais de 2.500 sorotipos em função de antígenos da superfície bacteriana. Como vimos, os principais são o antígeno O (componente do lipossacarídeo na parede celular), H (flagelar) e Vi (capsular). Embora a sorotipagem de todos os marcadores antigênicos de superfície permita a identificação formal, a maioria dos laboratórios realiza apenas algumas reações simples de aglutinação, que definem

sorogrupos do antígeno O, designados como A, B, C1, C2, D e E. Sorotipos (cepas) destes seis sorogrupos são responsáveis por aproximadamente 99% das salmoneloses em seres humanos... Observe a **Tabela 1** a seguir.

Tab. 1 <i>Salmonella Enterica</i>	
Sorogrupo	Sorotipos
A	<i>S. paratyphi</i> A
B	<i>S. paratyphi</i> B <i>S. typhimurium</i>
C1	<i>S. paratyphi</i> C <i>S. choleraesuis</i>
D	<i>S. typhi</i> <i>S. enteritidis</i>

Em relação ao quadro clínico, podemos classificar as salmonelas em dois grandes grupos: (1) aquelas incriminadas na febre entérica (tifoide ou paratifoide), como *S. typhi* e *S. paratyphi* sorotipos A, B ou C; (2) aquelas incriminadas principalmente nos quadros clássicos de gastroenterite bacteriana aguda, como *S. enteritidis* e *S. typhimurium*.

Como você está percebendo, dentro do mesmo sorogrupo, encontramos sorotipos de importância clínica bem diferente (isto é, que causam duas doenças diferentes). É o caso, por exemplo, da *S. typhi* (causadora da febre tifoide – uma doença multissistêmica) e da *S. enteritidis* (causadora da salmonelose não tifoide – uma forma de gastroenterite aguda), ambas do sorogrupo D...

2. Epidemiologia e Transmissão

A febre tifoide é uma doença infecciosa cosmopolita, constituindo um problema de saúde pública especialmente nos países subdesenvolvidos, mantendo uma estreita relação com as más condições de saneamento básico e higiene. O único reservatório da *S. typhi* e da *S. paratyphi* sorotipos A, B e C é o ser humano. A transmissão é fecal-oral.

Como veremos adiante, cerca de 3-4% dos indivíduos que contraíram febre tifoide se tornarão portadores crônicos assintomáticos por longa data. Essas pessoas continuam eliminando o bacilo nas fezes e na urina, tornando-se importantes **fontes de infecção**. Ao serem eliminados por enfermos ou portadores assintomáticos, os bacilos podem eventualmente contaminar a água utilizada para abastecimento doméstico e os alimentos, sendo então ingeridos por outro indivíduo. Uma outra forma de transmissão é o contágio interpessoal – as mãos do paciente podem conter bacilos que podem alcançar a mão e a boca do contato próximo, a partir daí sendo deglutidos. Além disso, foi descrita a transmissão sexual da doença entre parceiros do sexo masculino e ocupacional entre profissionais da saúde expostos à pacientes infectados ou durante a manipulação de amostras clínicas.

Acredita-se que a maior parte dos casos de febre tifoide seja adquirida de fontes hídricas

(água contaminada com fezes de seres humanos), o que explica o predomínio da doença nas áreas com ausência de saneamento básico (rede de esgotos). Alimentos de diversas naturezas podem ser contaminados pelas mãos de portadores assintomáticos de *S. typhi*... Um caso famoso aconteceu nos EUA, onde uma cozinheira que ganhou o apelido de *Typhoid Mary* foi responsável por 50 casos de febre tifoide, dos quais três pessoas faleceram. Entre os alimentos de maior risco estão os legumes irrigados com água contaminada, leite não pasteurizado e derivados (incluindo o sorvete), frutos do mar, ovos malconservados e carnes (especialmente as de vaca e porco).

No mundo, a febre tifoide é endêmica em certas regiões da Ásia, do Oriente Médio, do Leste da Europa, da América Central e da América do Sul. Segundo dados da OMS, existem mais de 20 milhões de casos registrados anualmente, com 200.000-600.000 óbitos. A Índia é responsável pela maioria dos casos. Na América Latina, as taxas mais elevadas estão no Peru, Haiti, Chile, Honduras, El Salvador e República Dominicana. Existem eventuais surtos ou epidemias relatados na literatura, inclusive em algumas localidades de países do Primeiro Mundo. Contudo, nesses países, como os EUA, em torno de 80% dos casos são diagnosticados em pessoas recém-chegadas de viagens a um dos países endêmicos.

No Brasil, a doença predomina nos estados mais pobres, com saneamento básico precário. Felizmente, nos últimos anos, os dados do Ministério da Saúde revelam uma queda na incidência da doença no país... Os estados do Sudeste apresentam uma incidência anual semelhante a de países desenvolvidos (abaixo de 0,1 casos por 100.000 habitantes), enquanto nas regiões Norte e Nordeste a febre tifoide ocorre sob a forma endêmica, com superposição de epidemias.

PATOGÊNESE

É fundamental entender a patogênese da doença para compreender o seu curso clínico, bem como os seus sinais e sintomas. A infecção pela *S. typhi* acontece em várias fases, cada uma correspondendo a uma etapa do quadro clínico...

A porta de entrada do agente infeccioso é a via digestiva. Para ser infectado, o indivíduo precisa ingerir um inóculo médio de 10^5 bactérias. Os bacilos precisam passar pelo estômago, resistindo ao pH ácido (em torno de 1,5-2,0). Nesta passagem, muitas bactérias acabam morrendo, e somente algumas sobrevivem – daí a importância do inóculo! Como era de se esperar, os indivíduos com hipo ou acloridria são mais propensos ao adoecimento...

Ao chegar no íleo, a bactéria adere às células M (*microfold cell*) das **placas de Peyer**, penetrando-as através de um processo denominado *Endocitose Mediada por Bactérias* (EMB) e alcançando o tecido linfóide local, onde são logo in-

ternalizadas pelos macrófagos e linfócitos locais. Nos fagócitos das placas de Peyer o bacilo começa a se proliferar, por enquanto, sem nenhum tipo de interferência do sistema imune. Atinge os linfonodos mesentéricos satélites – o segundo local em que o bacilo se multiplica – e logo depois a circulação linfática e sanguínea, caminhando no interior de monócitos, determinando o início da bacteremia. Nesse momento a *S. typhi* se dissemina pelos órgãos e sistemas, indo assentar-se no tecido reticuloendotelial presente no fígado, no baço e na medula óssea (rico em macrófagos). Esta fase corresponde à *primeira semana* da doença, quando o paciente se queixa de febre progressiva e sintomas gastrointestinais brandos, como constipação intestinal. É denominada **fase bacterêmica**. A hemocultura é positiva em 80-90% dos casos nesta fase, enquanto a coprocultura é caracteristicamente negativa.

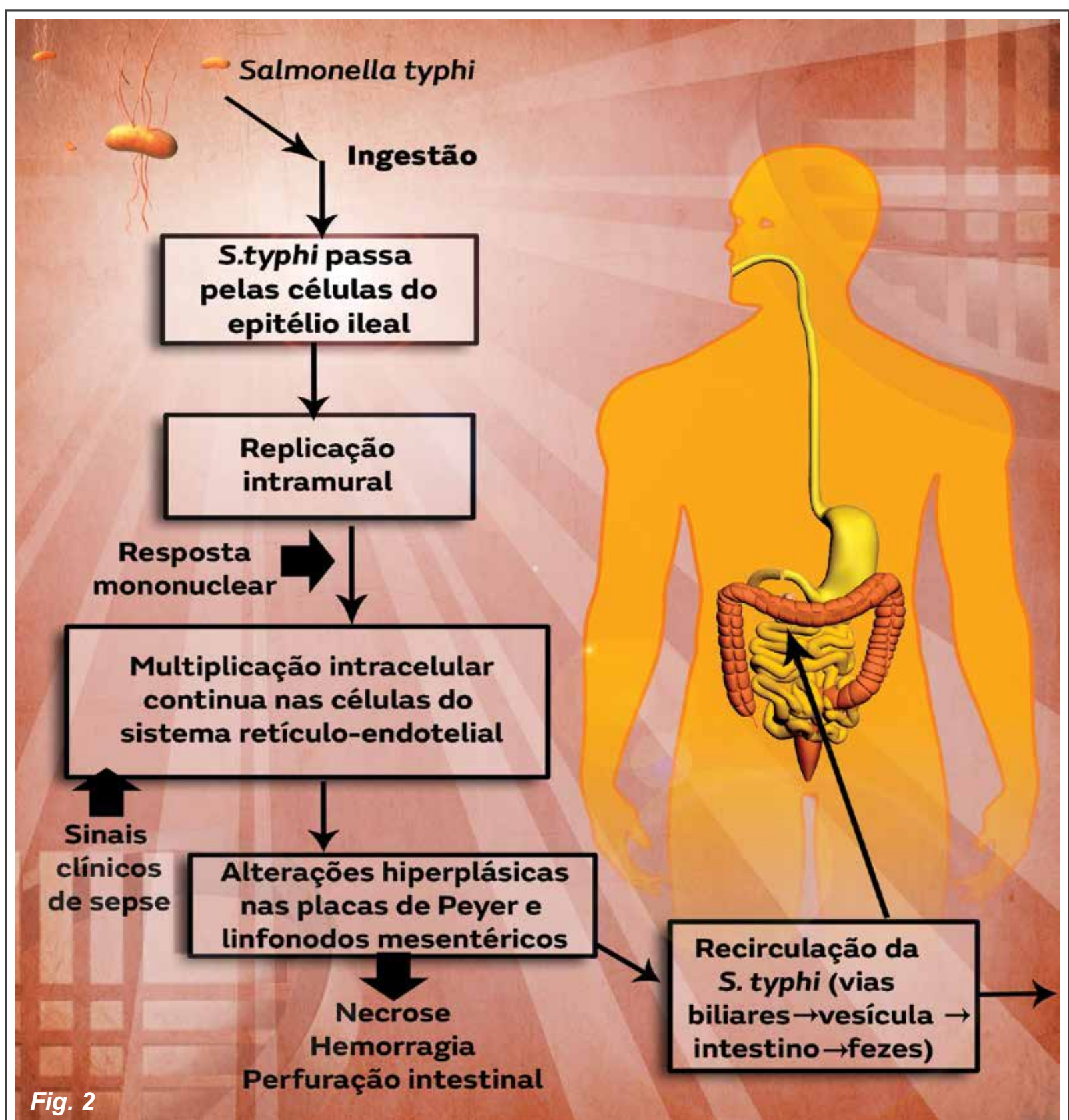
QUADRO DE CONCEITOS I

Aí está o ponto básico da patogênese da febre tifoide: a ***S. typhi* tem a propriedade de se proliferar no interior de fagócitos mononucleares**, comportando-se como um parasita intracelular, que resiste à ação microbicida desses fagócitos. Este fenômeno ocorre em menor grau com a *S. paratyphi*, mas não acontece com as salmonelas “não tifoide” (ex.: *S. enteritidis*).

Enquanto o bacilo vai se multiplicando nos macrófagos do sistema reticuloendotelial, a bacteremia persiste e mais leucócitos mononucleares (monócitos e linfócitos) são atraídos para o local, desencadeando uma reação infla-

matória que começa a ganhar vulto a partir da *segunda semana*, tendo o seu pico na *terceira semana*. Esta é a segunda fase da doença – a mais grave. Para sua melhor compreensão, podemos denominá-la **fase hiper-reativa**, pelo predomínio de fenômenos imunoinflamatórios, precipitados e mantidos pela proliferação bacteriana no sistema reticuloendotelial. A hepatoesplenomegalia já pode ser notada. A hemocultura só é positiva em 50% dos casos, pois o sistema imune já está tentando conter o bacilo. Analise os dois aspectos patogênicos desta fase:

- **Lesão tecidual local**: o exame histopatológico demonstra a presença de focos inflamatórios mononucleares, denominados “nódulos tíficos”, encontrados no fígado, no baço, na medula óssea, nos linfonodos mesentéricos e nas placas de Peyer. Os dois últimos podem sofrer um processo de hiperplasia e necrose, determinando dor abdominal, exacerbada pela palpação do quadrante inferior direito (as placas de Peyer se concentram no íleo terminal). A inflamação da parede intestinal pode levar à diarreia, sintoma frequente nesta fase. Em casos extremos, a necrose atinge a mucosa, causando úlceras e enterorragia, ou acomete toda a extensão da parede, levando à perfuração intestinal;
- **Repercussão sistêmica**: os macrófagos infectados liberam grande quantidade de citocinas, do tipo TNF-alfa e IL-1, fazendo piorar a febre e causando em alguns pacientes o quadro encefalopático (cefaleia, bradipsiquismo, *delirium*, torpor, coma), semelhante ao do tifo epidêmico exantemático.



Um fenômeno crucial da patogênese da febre tifoide é a recirculação do bacilo. Já na primeira fase da doença, durante o período de intensa bacteremia, o bacilo atinge o fígado, sendo eliminado pelas vias biliares e concentrado na **vesícula biliar**. Neste local, há grande proliferação bacilar! As bactérias, agora em maior quantidade, chegam novamente ao íleo e são reabsorvidas, aumentando sobremaneira a carga bacilar nas placas de Peyer. Este fenômeno contribui para o agravamento do processo necroinflamatório local. Mesmo após a resolução do processo infeccioso, em **3-4%** dos casos os bacilos permanecem se multiplicando na vesícula biliar por meses a anos, constituindo o estado de portador crônico assintomático – um importante fator na transmissão da doença – mais comum em mulheres, lactentes e indivíduos com anormalidades biliares ou infecção concomitante da bexiga pelo *Schistosoma haematobium*.

QUADRO CLÍNICO

A febre tifoide deve ser suspeitada em qualquer paciente que apresenta uma febre inexplicada há mais de 1-2 semanas e uma história epidemiológica compatível: precárias condições de moradia, falta de instalações sanitárias, ingestão de água não tratada ou de alimentos preparados sem cuidado, viagem recente a regiões endêmicas e contato com casos semelhantes. A presença de esplenomegalia a coloca no diagnóstico diferencial de várias outras doenças febris como malária, leptospirose, dengue, endocardite infecciosa, mononucleose e tuberculose miliar.

1. Sinais e Sintomas

O período de incubação oscila entre **5-21 dias**, sendo em média de 10-14 dias, e a duração depende de alguns fatores, como o tamanho do inóculo bem como o estado de saúde e o perfil imunológico do paciente.

Fase 1 – Primeira Semana:

Na forma clássica ou habitual, o quadro começa com febre e mal-estar. A febre tem início insidioso (subagudo) e a partir do terceiro dia já pode ser alta (39°-40°C). Descreve-se um aumento progressivo (*stepwise*) da febre, com uma tendência ao caráter contínuo ou irregular, acometendo o paciente a qualquer hora e retornando assim que acaba o efeito do antitérmico. Em cerca de 20% dos casos, observa-se o *sinal de Faget* – uma dissociação pulso-temperatura, ou seja, febre sem taquicardia, não sendo um sinal sensível nem específico para corroborar o diagnóstico. Os sintomas associados nesta fase são: cefaleia, astenia, hiporexia, náuseas e vômitos, mialgia, tosse seca, dor de garganta. A constipação intestinal também é comum neste momento.

Fase 2 – Segunda e Terceira Semanas:

Terminada a primeira semana, a febre alta torna-se mais sustentada, a cefaleia passa a ser contínua e surge um estado de prostração intensa. O paciente entra na segunda fase da

doença. Nesse momento, podem aparecer (em cerca de 10-15% dos casos) alteração do estado de consciência, como bradipsiquismo, apatia (indiferença ao ambiente), desorientação, *delirium*, torpor ou até coma. Este é o denominado “estado tifoso”, referindo-se à intensa apatia (descritos como “delírio murmurante” ou “coma vígil”) de alguns pacientes. O mecanismo dos distúrbios neuropsiquiátricos na febre tifoide não é bem conhecido, mas provavelmente deve-se à intensa liberação de citocinas, numa espécie de *encefalopatia séptica*.

Ainda nesta fase, observam-se sinais evidentes de desidratação: pele e mucosa secas, olhos fundos e inexpressivos (“olhar tífico”). Pode ser relatada dor abdominal e diarreia de 2-3 evacuações diárias. A dor predomina na fossa ilíaca direita e para médicos desavisados (incapazes de colher uma boa anamnese) pode ser feita uma confusão com apendicite aguda. Eventualmente, as fezes são descritas como aspecto de “sopa de ervilha”.

O exame físico pode revelar, a partir da segunda semana, os seguintes achados: **hepatomegalia** (60% dos casos), **esplenomegalia** (55% dos casos), exantema (30% dos casos) e língua saburrosa (25% dos casos). A hepatoesplenomegalia é leve a moderada (1-3 cm do rebordo costal). O exantema da febre tifoide é bastante característico, sendo chamado de “**roséolas tíficas**” – pequenas manchas róseas cor de salmão, de 0,5-1 cm de diâmetro, pouco numerosas, que desaparecem à pressão e se localizam no tronco e no abdome. Essas lesões contêm o bacilo, que pode ser cultivado, por meio de biópsia de pele. Este exantema surge ao final da primeira semana e desaparece espontaneamente após 2-6 dias. Raramente são descritas úlceras orais e na orofaringe (úlceras de Daguet).

Fase 3 – Quarta Semana:

Seguindo a história natural da febre tifoide, neste momento a febre começa a diminuir progressivamente em lise (nunca em crise). Os demais sintomas também vão paulatinamente melhorando. O período de convalescência pode ser longo, tendo o paciente sinais de desnutrição, atrofia muscular e queda de cabelos, sinais de imobilização prolongada no leito e recuperação de uma doença debilitante.

2. Exames Laboratoriais

As anormalidades laboratoriais associadas à febre entérica são inespecíficas. O hemograma geralmente mostra uma leucometria entre 2.000-8.000/mm³, havendo **leucopenia** real (< 5.000/mm³) em 20% dos casos. O diferencial pode mostrar um leve desvio para esquerda e uma linfomonocitose relativa. A leucocitose é descrita nos primeiros dez dias da doença, especialmente em crianças. Uma leve anemia, normocítica normocrômica pode ocorrer; a queda abrupta do hematócrito sugere a ocorrência de uma complicação (enterorragia). Numa minoria de pacientes, podemos observar plaquetopenia de pequena monta, associada ao alargamento dos tempos de coagulação, refle-

tindo uma CIVD incipiente e transitória. O VHS em geral é normal ou pouco elevado. Costuma-se observar também uma discreta elevação da CPK.

As aminotransferases podem estar elevadas, geralmente numa faixa entre 300-500 UI. Este aumento reflete uma hepatite discreta, marcada por infiltrado mononuclear no espaço porta, hiperplasia das células de Kupffer e necrose focal de hepatócitos. O EAS pode raramente revelar discreta proteinúria, piúria, cilindros granulosos e hialinos. Uma glomerulopatia relacionada à febre tifoide já foi descrita, pela deposição de imunocomplexos, contudo o *clearance* de creatinina é quase sempre normal.

3. Complicações

Na era pré-antibiótica, a febre tifoide possuía uma letalidade em torno de **10-20%**. Com o advento dos antibióticos, a mortalidade teve uma queda expressiva, variando entre **0,2-3%** (sendo inferior a 1% nos países desenvolvidos). As complicações clássicas da febre tifoide, responsáveis pelo grande número de óbitos na era pré-antibiótica, são duas: (1) **enterorragia**; (2) **perfuração intestinal**. Ambas ocorrem em um pequeno percentual de casos, mais comumente na terceira e quarta semanas de doença, eventualmente quando a febre já havia começado a baixar, e resultam da hiperplasia, ulceração e necrose das placas de Peyer ileocecais.

A enterorragia é vista em **3-10%** dos pacientes, cursando com queda súbita da pressão arterial, taquicardia, palidez intensa, redução abrupta do hematócrito. Num percentual maior de pacientes (em torno de 20%), podemos detectar um sangramento subclínico por meio da pesquisa de sangue oculto nas fezes. A perfuração intestinal é a complicação mais grave, registrada em **3%** dos casos. A localização mais comum é a porção terminal do íleo. O quadro clínico é identificado pelo surgimento súbito de uma dor intensa na fossa ilíaca direita que depois se generaliza pelo abdome, acompanhada de taquicardia + hipotermia (“sinal da cruz” no gráfico frequência cardíaca x temperatura corporal), hipotensão arterial, sinais de irritação peritoneal e intensa leucocitose com desvio para esquerda. Tal quadro configura uma peritonite fecal e o paciente deve ser operado em regime de emergência.

Outras complicações relatadas raramente são: pneumonia, miocardite, pericardite, abscesso hepático e/ou esplênico, pancreatite, colecistite acalculosa, pielonefrite, artrite, osteomielite, parotidite, meningite entre outros.

4. Recaídas

Denomina-se recaída o ressurgimento de febre e outras manifestações clínicas da doença durante o período de convalescência (a partir da quarta semana). Esta situação é observada em 3-20% dos pacientes e ocorre geralmente duas semanas depois de terminada a febre. As

hemoculturas são novamente positivas. Uma explicação plausível é a permanência de focos replicativos de salmonela na vesícula biliar ou no centro de linfonodos mesentéricos. Parece que a recaída é mais frequente quando o tratamento antibioticoterápico dura apenas 7-10 dias, em vez de 14 dias, especialmente se o antibiótico utilizado for o cloranfenicol (com esta droga, as taxas de recaída podem alcançar 25%).

5. Febre Tifoide e HIV

Bacteremia recorrente por *Salmonella* é uma condição definidora de Aids. Em regiões onde a *S. typhi* é endêmica, a incidência de febre tifoide pode ser de 25 a 60 vezes maior entre indivíduos HIV positivos do que em soronegativos. Os HIV+ assintomáticos podem apresentar doença semelhante ao imunocompetente e boa resposta ao tratamento usual. Doentes com Aids, por outro lado, podem apresentar febre tifoide particularmente grave e com tendência a recaídas. Era de se esperar esta associação uma vez que é o sistema imune celular, aquele que depende dos linfócitos T CD4+, o principal sistema de defesa contra o agente da febre tifoide... Apenas os macrófagos ativados pelos linfócitos T CD4+ são capazes de neutralizar ou eliminar a *S. typhi*. Os pacientes podem se apresentar com enterocolites agudas, com diarreia fulminante e úlceras retais. Hemoculturas para salmonela sempre fazem parte da avaliação de todo paciente HIV positivo com febre inexplicada.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da febre entérica requer o isolamento da *S. typhi* ou *S. paratyphi* no sangue, na medula óssea, de outro sítio estéril, das roséolas, das fezes ou secreções intestinais. O exame mais utilizado (nas fases iniciais) é a **hemocultura**. Quando realizada em meios seletivos para a bactéria, a hemocultura possui sensibilidade entre **75-90%** na primeira semana dos sintomas (fase bacterêmica). Esta positividade vai se reduzindo, chegando a **40-50%** no final da terceira semana. As altas taxas de tratamento antimicrobiano em áreas endêmicas e a presença de pequenas quantidades de *S. typhi* no sangue (< 15 micro-organismos/ml), estão associados a uma menor positividade das hemoculturas. A **mielocultura** é o exame de maior sensibilidade, positivo em **90%** dos casos, com a grande vantagem de manter a sua positividade após a primeira semana, mesmo com o uso prévio de antibióticos. Na verdade, a febre tifoide é a única infecção bacteriana de humanos na qual o exame da medula óssea é recomendado rotineiramente. A **coprocultura** costuma ser negativa em 60-70% dos casos durante a primeira semana, atingindo a sua positividade máxima na terceira e quarta semana, quando chega a uma média de **40-60%**. Crianças apresentam maior positividade na coprocultura quando comparadas com adultos (60% versus 27%). Na verdade, a coprocultura é importante como controle de

cura, detectando os casos de portador crônico assintomático, de enorme importância epidemiológica (ver adiante). A cultura da biópsia das lesões da roséola tífica é positiva em 60% dos casos. A cultura de secreções intestinais possui sensibilidade próxima de 60%, podendo ser positiva quando a mielocultura é negativa. A urinocultura possui valor diagnóstico limitado, com positividade máxima por volta da terceira semana.

Os exames sorológicos não têm uma boa acurácia e, portanto, são considerados secundários no diagnóstico da febre tifoide. O mais clássico é a **reação de Widal**, de execução simples e rápida, baseada em métodos de soroprecipitação. O teste dosa as aglutininas anti-O, que aparecem a partir do 10º dia e desaparecem no 30º dia de doença, e as aglutininas anti-H que surgem a partir do 15º dia fazem pico no 30º dia e começam a declinar lentamente (pode persistir durante meses). Consideram-se sugestivos de febre tifoide títulos **> 1:100**. O percentual de falso-negativos está entre 5-30%. Os resultados falso-positivos são ainda mais frequentes pela reação cruzada com outras salmonelas e pela presença da positividade anti-H permanente em vacinados ou indivíduos que tiveram infecção pela *S. typhi* no passado, muitas vezes subclínica. Em áreas de alta endemicidade, como a Índia, podemos encontrar positividade da reação de Widal em 8-15% da população hígida. Atualmente, não é mais indicado para fins de vigilância epidemiológica. O ELISA é outro método sorológico que tem sido utilizado para o diagnóstico, porém, ainda possui uma acurácia < 95%. Novos kits para diagnóstico sorológico rápido da febre tifoide vêm sendo comercializados, possuindo maior acurácia do que a reação de Widal, e tendo importância diagnóstica em regiões desprovidas de recursos.

A abordagem diagnóstica ideal inclui cultura de sangue, medula óssea e secreções intestinais, chegando ao diagnóstico definitivo em mais de 90% dos casos pela combinação desses três métodos.

T RATAMENTO

O tratamento da febre tifoide deve ser feito com monoterapia antibiótica. Diferentemente de outros países, no Brasil a droga de escolha para febre tifoide (dada a baixa prevalência de *S. typhi* resistente em nosso meio) ainda é o **cloranfenicol**. Este medicamento, administrado por via oral na dose 50 mg/kg/dia fracionada em quatro tomadas, controla a infecção, tornando o paciente apirético em 3-5 dias. A grande vantagem deste antibiótico é o seu baixo custo! Entretanto, existem vários inconvenientes da droga: (1) toxicidade medular, incluindo uma forma idiossincrásica fatal que incide em 1:30.000 casos; (2) presença de cepas de salmonela resistentes ao cloranfenicol – um problema crescente (não no Brasil); (3) aumento das taxas de recaída e de portadores crônicos em relação a outros antibióticos.

As **aminopenicilinas** (ampicilina e amoxicilina) e o **Sulfametoxazol-Trimetoprim** (SMZ-TMP) são drogas eficazes para o combate da *S. typhi*, apresentando um melhor perfil de toxicidade quando comparadas ao cloranfenicol. A apirexia é atingida em 6-8 dias com esses medicamentos. As aminopenicilinas possuem uma vantagem terapêutica sobre o cloranfenicol: por atingir maiores concentrações nas vias biliares, reduz o percentual de recaídas e de portadores crônicos assintomáticos. Vale ressaltar que o antibiograma da *S. typhi* é fundamental, pois pode revelar uma cepa resistente ao cloranfenicol e sensível às aminopenicilinas, ou ainda resistente ao cloranfenicol e aminopenicilinas, mas sensível ao sulfametoxazol-trimetoprim.

Com o aparecimento das cepas de *S. typhi* multirresistentes (MDR), os antibióticos da classe das **fluoroquinolonas** e das **cefalosporinas de 3ª geração** ganharam importância no tratamento da febre tifoide. As fluoroquinolonas que podem ser utilizadas são ciprofloxacina e ofloxacina. Em nosso meio, estão indicadas para casos de resistência bacteriana aos antimicrobianos tradicionais, e provavelmente são as melhores drogas para os portadores de HIV ou Aids. As cefalosporinas que podem ser utilizadas são: ceftriaxone, cefotaxime, cefixime e cefoperazona.

Em alguns lugares da Ásia, o aparecimento de cepas resistentes às quinolonas vem limitando seu uso como terapia empírica. Em tais casos, o tratamento deve ser feito com ceftriaxone, azitromicina ou ciprofloxacina em doses mais altas (750 mg 12/12h).

A azitromicina oral (1 g 1x/dia por 5 dias) reduziu as taxas de falha terapêutica e de duração da hospitalização em pacientes com infecção não complicada, sendo também um tratamento aceito pela literatura americana.

Veja os principais Esquemas de Tratamento recomendados para febre tifoide (o período de tratamento deve ser contado a partir da defervescência, especialmente no uso do cloranfenicol):

1- Cloranfenicol:

50 mg/kg/dia VO, dividido em 4 tomadas (6/6 horas), dose máxima de 4 g (3 g em crianças), até 15 dias após o último dia de febre (máximo de 21 dias).

2- Ampicilina:

1 ml a 1.500 mg/dose, via oral, em 4 tomadas (6/6 horas) até a dose máxima de 6 g/dia, por 14 dias.

3- Amoxicilina:

3 g/dia, via oral, dividida em 3 tomadas (8/8 horas) por 14 dias.

4- SMZ-TMP:

800 a 1.600 mg de sulfametoxazol e 160 a 320 mg de trimetoprima, via oral, dividida em 2 tomadas (12/12 horas), por 14 dias.

5- Ciprofloxacina:

500 mg/dose, via oral, em duas tomadas (12/12 horas) durante 10 dias. Caso não seja possível a via oral, utilizar a endovenosa na dose de 200 mg, de 12/12 horas.

6- Ceftriaxone:

1-2 g EV ou IM dose única.

Nos EUA, a azitromicina e as cefalosporinas de 3ª geração são consideradas antibióticos de escolha para terapia empírica. No Brasil, em populações carentes, dá-se preferência para os antibióticos de baixo custo, como o cloranfenicol (atualmente indisponível para comercialização nos EUA), as aminopenicilinas e o SMX-TMP, sabendo que, em caso de refratariedade ao tratamento, podemos estar diante de uma cepa resistente ou multirresistente (MDR) de *S. typhi*. Sempre que possível, o antibiograma deve ser solicitado e checado, para avaliar a troca do antibiótico.

O uso de **corticosteroides** pode ser indicado em associação com o antibiótico em pacientes com quadros muito graves, com choque e alteração do estado de consciência. O esquema mais usado é a **dexametazona** 3 mg/kg (ataque) + 1 mg/kg 6/6h durante 48h. Um clássico estudo realizado na Indonésia mostrou que a associação de corticoide nesses casos reduziu importante-mente a mortalidade (de 55% para 10%).

Como tratar as recaídas e os portadores crônicos assintomáticos?

O esquema atualmente proposto pelo Ministério da Saúde consiste no uso de *ampicilina* ou *amoxicilina*, no mesmo esquema posológico utilizado para tratamento do quadro clínico. Sete dias após o término do tratamento, devemos iniciar a coleta de três coproculturas, com intervalo de trinta dias entre cada uma. Se o paciente trabalhar com manipulação de alimentos, esse intervalo deve ser de uma semana... Caso alguma coprocultura resulte positiva, essa série pode ser suspensa e o indivíduo deve ser novamente tratado, de preferência, com uma quinolona (ciprofloxacina 500 mg, via oral, de 12/12 horas, durante quatro semanas) e esclarecido quanto ao risco que ele representa para os seus comunicantes íntimos e para a comunidade em geral. O tempo ideal de tratamento para portadores crônicos ainda não está bem definido... Pacientes com litíase biliar ou anomalias biliares, que não respondem ao tratamento com antimicrobianos, devem ser colecistectomizados.

PROFILAXIA

Os objetivos da profilaxia da febre tifoide são baseados em: (1) medidas preventivas gerais e pessoais; (2) vacinação dos grupos de maior risco; (3) medidas em caso de epidemias.

Medidas Gerais

São dirigidas principalmente ao controle e tratamento das fontes de água e seus sistemas de

abastecimento, mediante controles sanitários cuidadosos que garantam sua potabilidade. Medidas especiais, como ferver, filtrar, clorar a água, ou ainda adicionar substâncias esterilizantes como hipossulfito de sódio, aumentam a segurança de que a água ingerida está isenta de bactérias infectantes. A remoção e tratamento adequado das excretas humanas, bem como manter o controle das moscas e a eliminação de lixo, são medidas de suma importância. Em relação aos alimentos, recomenda-se: ferver ou pasteurizar o leite, fiscalização sanitária na elaboração, preparação e manipulação dos alimentos nos estabelecimentos comerciais. Assim, o saneamento básico associado à vigilância sanitária, possui papel importante no controle preventivo da doença.

Imunização

A vacina não apresenta valor prático para o controle de surtos. A vacina atualmente disponível não possui um alto poder imunogênico e a imunidade que ela proporciona é de curta duração. Utilizam-se dois tipos de vacina contra a febre tifoide: a vacina composta de bactéria viva atenuada (vacina Ty21a), apresentada em frasco unidose contendo três cápsulas (cada cápsula é administrada via oral em dias alternados – no primeiro, terceiro e quinto dias. A vacina só pode ser dada a partir de cinco anos de idade, e a cada cinco anos é feita uma dose de reforço); e a vacina polissacarídica (Vi CPS), apresentada em frasco de uma, 20 ou 50 doses (é administrada uma dose de 0,5 ml, subcutânea, a partir dos dois anos de idade. Nas situações de exposição contínua, revacinar a cada dois anos).

Quando indicar a vacinação? A recomendação atual no Brasil é vacinar os indivíduos que irão viajar para localidades de alta endemicidade e que serão expostos a água e alimentos não garantidos, trabalhadores que entram em contato com esgotos e para aqueles que vivem em áreas onde a incidência é comprovadamente alta. Com a exceção de recrutas, não há recomendação atual da vacina contra a febre tifoide em massa ou rotineiramente, em populações circunscritas. Situações de calamidade (ex.: grandes enchentes) não configuram indicações para a vacinação em massa, visto que a experiência tem demonstrado que, quanto maior a diluição das salmonelas, menor o risco de adquirir a doença. Esse fato parece estar de acordo com a observação geral de que, embora temida pelas autoridades sanitárias durante as enchentes, a febre tifoide não costuma produzir surtos nessas ocasiões, provavelmente em razão da maior diluição de bactéria no meio hídrico.

Epidemias

Durante um surto ou epidemia de febre tifoide, recomenda-se: (1) buscar cuidadosamente o caso-índice da epidemia; (2) evitar o consumo de todo alimento suspeito; (3) ferver ou pasteurizar o leite, proibir o consumo do mesmo ou de outros alimentos suspeitos; (4) clorar, com supervisão competente, ou proibir o consumo de água de abastecimentos suspeitos. Toda a

água a ser ingerida deve ser clorada e fervida. Não se recomenda o emprego da vacina em epidemias, porque dificulta o diagnóstico sorológico dos casos suspeitos, sem haver um benefício maior.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014 (atualizado em 05/02/2015). 812 p.*
 2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual Integrado de Febre Tifoide. Brasília, 2008. 92 p.*
 3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
 4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 6. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.*
 7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.*
 8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.*
-



Cap. 2

LEPTOSPIROSE

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença febril aguda causada pela espiroqueta *Leptospira interrogans*. Esta doença acomete praticamente todos os estados brasileiros, sendo considerada um importante problema de saúde pública. Na maioria das vezes, manifesta-se apenas com uma síndrome febril, muito semelhante à dengue clássica. Porém, num percentual variável de casos, pode se apresentar com uma forma grave e potencialmente fatal – a *doença de Weil*, caracterizada pela tríade: icterícia, hemorragias e insuficiência renal aguda. Como veremos adiante, os surtos de leptospirose são muito comuns nas enchentes de verão nas zonas urbanas e periurbanas de nosso país.

1. Agente Etiológico e Ciclo Evolutivo

As espiroquetas são bactérias, constituindo vários gêneros importantes na medicina, como *Treponema* (na sífilis), *Borrelia* (na doença de Lyme) e *Leptospira* (na leptospirose). Historicamente, o gênero *Leptospira* foi dividido em duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa*, patogênica e não patogênica, respectivamente. Em cada espécie, um grande número de sorovares (sorotipos) foi descrito usando anticorpos de aglutinação... Mais de 250 sorotipos de leptospiros patogênicos já foram identificados, o que levou ao agrupamento destes em sorogrupos, tomando por base suas semelhanças antigênicas. Atualmente, foi determinada a existência de vinte espécies diferentes de leptospiros, incluindo as sabidamente patogênicas (*L. interrogans*), as saprófitas não patogênicas (*L. biflexa*) e espécies de patogenicidade indeterminada (*L. inadai*). Entre os sorogrupos principais em nosso meio, destacam-se a *L. icterohaemorrhagiae* e a *L. pomona*.

“Leptospira” deriva do grego *leptos* (fina) e do latim *spira* (enrolada). São micro-organismos aeróbicos obrigatórios, helicoidais, flexíveis e móveis, podendo permanecer viáveis em solo úmido ou na água por semanas a

meses, mas que precisam de um hospedeiro animal para manter seu ciclo vital. Diversas espécies de mamíferos, répteis e anfíbios podem albergar essa espiroqueta, porém, existe um especial – o **rato** (**FIGURA 2**), que representa seu principal reservatório.

Os roedores das espécies *Rattus norvegicus* (rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato de telhado ou rato preto) e *Mus musculus* (camundongo ou “catita”) constituem os principais reservatórios da *Leptospira*. Ao se infectarem, tais animais não desenvolvem a doença e tornam-se portadores, albergando o germe nos rins, eliminando-o vivo no meio ambiente e contaminando, dessa forma, água, solo e alimentos. O *R. norvegicus* é o principal portador do sorovar *Icterohaemorrhagiae*, um dos mais patogênicos para o homem. Os outros animais, na verdade, são hospedeiros acidentais, como é o caso do ser humano e de vários outros mamíferos que vivem em nossa proximidade (cão, gato, cavalo, gado bovino, suíno e ovino). Esses animais podem se infectar de forma assintomática ou desenvolver a doença. Podemos dizer então que a leptospirose é uma autêntica **zoonose**, isto é, uma doença habitualmente encontrada em animais vertebrados, porém circunstancialmente transmissível ao homem, em condições naturais. Tal como o rato, os outros mamíferos infectados (incluindo o homem) também podem eliminar a leptospira na urina.

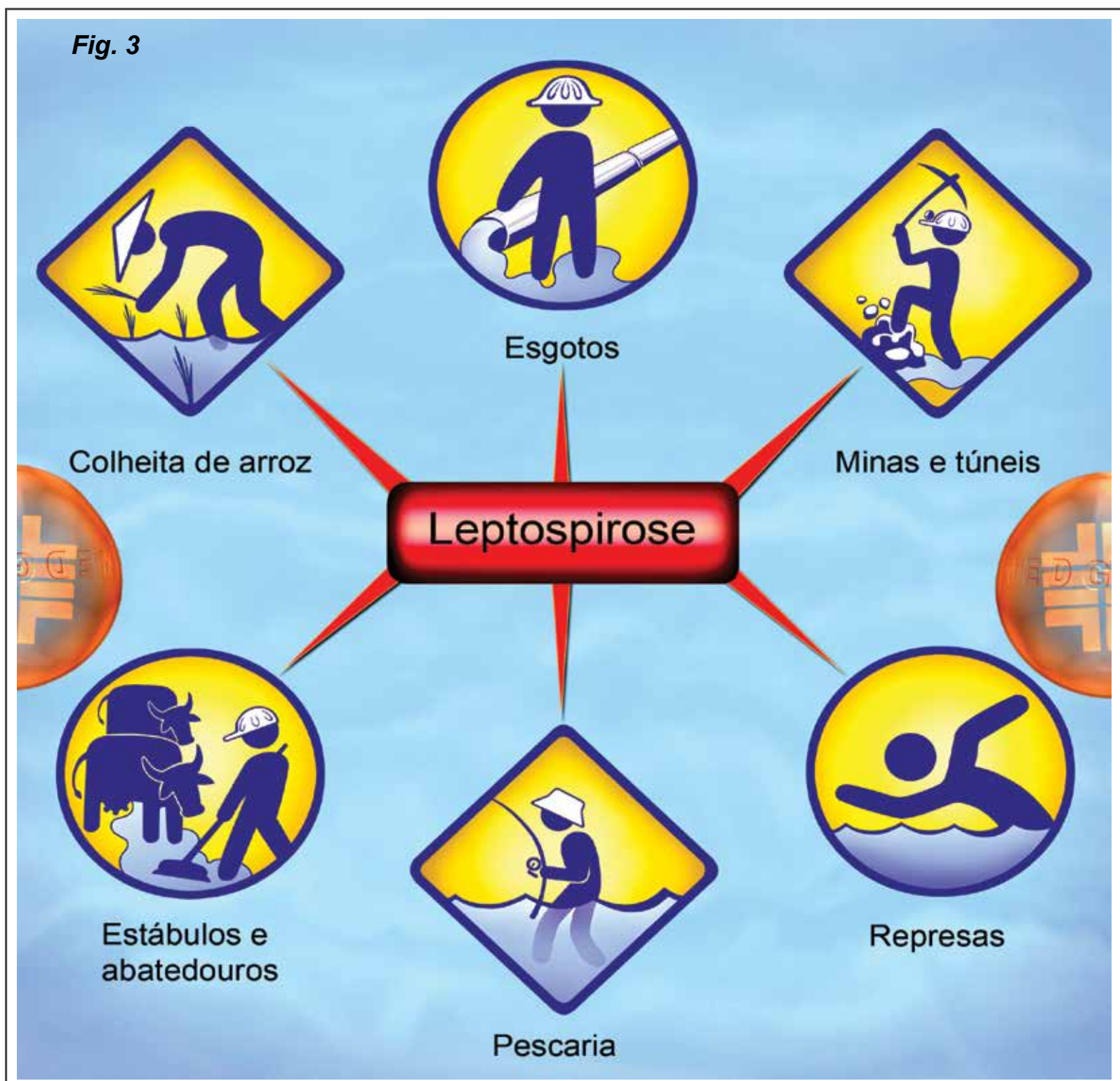
A leptospira é capaz de penetrar ativamente por pequenas abrasões cutâneas, através de membranas mucosas (oral, faríngea e conjuntiva) ou pela inalação de gotículas microscópicas. A infecção se dá pelo contato da pele ou mucosa com a urina contaminada. Como a *L. interrogans* sobrevive em meio úmido ou aquoso, o contato com solo ou água contaminada passa a ser uma importante forma de transmissão. É o caso das enchentes que colocam o ser humano em contato com as leptospiros provenientes da urina de ratos e outros animais.



Fig. 1



Fig. 2



2. Epidemiologia

Certos grupos profissionais são mais expostos ao contágio, pelo contato com solo ou água contaminada com urina de ratos ou outros animais infectados. Diversos levantamentos no Brasil e em outros países têm demonstrado uma taxa de positividade na urina de ratos superior a 60%.

Certas atividades recreacionais também podem se constituir em fontes de aquisição da doença, especialmente a natação em represas contaminadas e a pesca. Os animais domésticos, como cão e gato, podem transmitir a doença através da urina contaminada, geralmente para crianças e donas de casa. Na **FIGURA 3** – página seguinte – destacamos algumas atividades profissionais e recreativas de risco para leptospirose.

As **enchentes e chuvas fortes** constituem, em nosso meio, um grande favorecedor do contato do ser humano com água contaminada, fazendo a leptospirose perder totalmente a sua natureza ligada a certas atividades profissionais ou animais domésticos. Qualquer indivíduo exposto a águas de enchente pode desenvolver a doença. Os principais surtos de leptospirose ocorrem na estação chuvosa do ano (verão), entre os meses de fevereiro e abril. Ainda há um segundo aspecto: as chuvas aumentam a concentração de roedores peridomiciliares, facilitando o contato do ser humano com a urina do rato.

PATOGÊNESE

Após penetrarem na pele ou mucosa, as leptospiros alcançam a corrente sanguínea, se

multiplicando e disseminando por diversos órgãos e sistemas – esta é a **fase da leptospirose**. Pela sua ativa movimentação helicoidal e pela produção de uma hialuronidase, a leptospira tem facilidade de se difundir pelo tecido conjuntivo, atingindo diversos compartimentos corporais, como o liquor e humor aquoso, sem causar reação inflamatória exuberante nesta fase.

Existem dois aspectos principais da patogênese da leptospirose: (1) a lesão direta do endotélio vascular, levando a uma espécie de “capilarite generalizada”; (2) adesão das leptospiros à membrana das células, determinando lesão ou disfunção celular, desproporcional aos achados histopatológicos. Isso quer dizer que podemos ter disfunção orgânica com pouca ou nenhuma inflamação!

A disfunção endotelial induzida pela leptospira determina extravasamento de líquido para o terceiro espaço e fenômenos hemorrágicos, característicos da doença, especialmente na sua forma grave. A síndrome febril pode ser decorrente da liberação de citocinas induzida por fatores de virulência da leptospira. Na forma grave de leptospirose (síndrome de Weil), os órgãos mais afetados são o fígado, o rim, o pulmão, o coração e o músculo esquelético.

– **Fígado e Rim**: no fígado, há sinais de colestase, com algumas alterações morfológicas nos hepatócitos que predominam na região centro-lobular. Os sinais inflamatórios são discretos, observando-se, entretanto, hiperplasia das células de Kuppfer e praticamente nenhuma necrose. A disfunção hepática predomina nitidamente na excre-

ção biliar, justificando grandes elevações da bilirrubina, mas com leves aumentos das aminotransferases. Nos rins, pode haver nefrite intersticial e necrose tubular, mas (à semelhança do fígado) a disfunção renal é desproporcional aos achados necroinflamatórios... A isquemia renal, decorrente da hipovolemia (perda de líquido para o terceiro espaço), é um importante fator contribuinte para a lesão renal. O edema intersticial pode ser proeminente, justificando o aumento do órgão. Hemorragias petequiais podem ser visualizadas em sua superfície. A disfunção tubular predomina no túbulo proximal, elevando significativamente a fração excretória de sódio e de potássio. Isso explica por que eventualmente a insuficiência renal aguda da leptospirose pode não ser oligúrica e frequentemente não cursa com hipercalemia (o potássio sérico, inclusive, costuma estar baixo).

- **Pulmão, Coração e Músculo Esquelético:** hoje em dia, a disfunção pulmonar é a principal causa de óbito na síndrome de Weil, desde que a diálise começou a ser utilizada nos pacientes com insuficiência renal (antes, a causa líder de óbito na leptospirose). A lesão pulmonar é decorrente de uma capilarite difusa, levando ao extravasamento de líquido e sangue para os alvéolos. Surgem infiltrados hemorrágicos no pulmão que podem se expressar clinicamente com hemoptise e/ou insuficiência respiratória. O coração é afetado com uma miocardite mononuclear, semelhante aos achados da febre reumática, pode levar à insuficiência cardíaca e ser eventualmente a causa de óbito na leptospirose. Finalmente, a miosite é um achado bastante frequente na leptospirose, mesmo na sua forma anictérica. Os músculos apresentam necrose hialina focal, miócitos vacuolados e infiltrado mononuclear.

A segunda fase da leptospirose começa quando surgem os anticorpos IgM antileptospira, sendo, portanto, denominada **fase imune**. A resposta imune humoral é capaz de eliminar por opsonização as leptospiras de quase todos os órgãos, menos as meninges, os olhos e os rins (particularmente os túbulos proximais). O fenômeno de hipersensibilidade decorrente da resposta imunológica pode levar a novas manifestações clínicas, como meningite asséptica, uveíte recorrente e manutenção da febre por um período prolongado. A eliminação urinária de leptospiras viáveis pode persistir por seis semanas a três meses, tendo um importante significado epidemiológico, especialmente na leptospirose de animais próximos ao homem.

QUADRO CLÍNICO

O período de incubação da leptospirose tem média de **7-14 dias**, podendo variar de 1 a 30 dias. Cerca de 90-95% dos casos de leptospirose provavelmente apresentam-se apenas com uma síndrome febril, semelhante à influenza ou à dengue clássica. Esta é a chamada **forma**

anictérica da doença. Em 5-10% dos casos, o paciente evolui para uma forma grave – a **forma íctero-hemorrágica** (a famosa **síndrome de Weil**), manifestando-se com icterícia, insuficiência renal aguda e hemorragia. Praticamente todos os óbitos relacionados à leptospirose são descritos nesta forma. No Brasil, a maioria dos casos anictéricos passa despercebida e, portanto, nossos registros de leptospirose contêm um grande percentual da forma grave.

1. Forma Anictérica

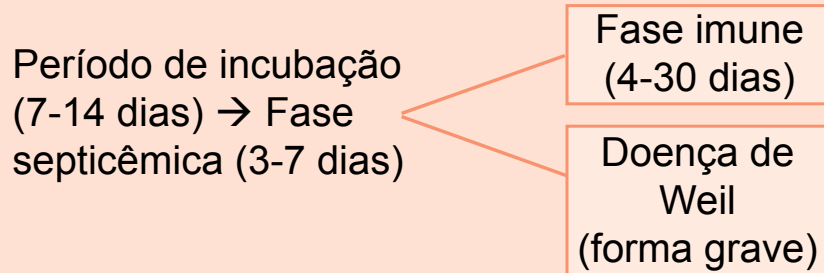
A leptospirose se apresenta como uma síndrome febril aguda, de início súbito, tal como uma “gripe forte”. A doença tem um curso caracteristicamente bifásico. A primeira fase dura aproximadamente 3-7 dias (**fase da leptospiremia**), seguida por um período de defervescência de 1-2 dias, evoluindo para a segunda (**fase imune**), com duração entre 4-30 dias.

Primeira Fase – Leptospiremia: os sintomas mais proeminentes e característicos são: febre alta (38-40°C), calafrios, cefaleia (frontal e retro-orbitária), náuseas, vômitos e intensa mialgia (predominando nas panturrilhas, dorso e abdome). A febre é do tipo remitente, isto é, a temperatura apresenta oscilações diárias, mas sem atingir a normalidade. A palpação da panturrilha é bastante dolorosa – um dado que chama atenção para o diagnóstico. Sufusões conjuntivais (“olho vermelho”) são notadas em 30-40% dos casos, sendo também um achado sugestivo. Outros sintomas podem ocorrer com menor frequência: diarreia (15-30% dos casos), tosse seca/dor de garganta (20% dos casos), erupção cutânea (10% dos casos). Esta última geralmente se manifesta como um *rash* eritematoso maculopapular na região pré-tibial, com duração de 3-7 dias. Outros achados do exame físico encontrados numa minoria de pacientes são: linfadenopatia cervical, hepatomegalia e esplenomegalia.

Segunda Fase – Imune: o término da primeira fase é assinalado pela redução da febre em lise (uma queda gradual, sem sudorese profusa). A fase imune começa com o recrudescimento da febre, porém de menor intensidade. Neste momento, determinadas complicações reativas podem ocorrer, como meningite asséptica e uveíte. Estas complicações são decorrentes de fenômenos de hipersensibilidade. A **meningite asséptica** (manifestação neurológica **mais comum** da doença) clinicamente manifesta, ocorre em 15-40% dos pacientes, porém as alterações líquóricas estão presentes em 80% dos casos. As queixas podem ser de cefaleia intensa, vômitos e eventual estado confusional; o exame físico mostra irritação meníngea. O quadro é semelhante ao de uma meningite viral. Graves complicações neurológicas, como hemiplegia e mielite transversa podem ocorrer muito raramente. O liquor revela uma pleocitose linfocítica (mononuclear), não ultrapassando 500 células/mm³, com elevação moderada de proteína (50-100 mg/ml) e glicose normal. A **uveíte** (geralmente do tipo írido-ciclite, ou uveíte anterior) se apresenta em 10% dos casos,

geralmente uma manifestação mais tardia (após a terceira semana de doença). O acometimento ocular pode ser uni ou bilateral; apesar de ser autolimitado na maioria das vezes, pode haver recidivas ao longo do próximo ano.

QUADRO DE CONCEITOS I



Laboratório: o hemograma costuma demonstrar **leucocitose** com desvio à esquerda, tal como outras infecções bacterianas clássicas. A leucometria encontra-se na faixa entre 3.000-26.000/mm³. A **plaquetopenia** é um achado frequente na leptospirose (provavelmente por “consumo” de plaquetas em consequência à ativação endotelial), ocorrendo em até 50% dos casos, geralmente com valores entre 50.000-100.000/mm³. O hematócrito pode estar elevado (hemoconcentração), normal ou levemente reduzido. O VHS geralmente está elevado. As enzimas musculares, como a CPK, estão elevadas em 50% dos casos.

2. Forma Íctero-Hemorrágica (síndrome de Weil)

É definida pelo aparecimento de icterícia, disfunção renal aguda e diátese hemorrágica. O sorogrupo *L. ictero haemorrhagiae* é o mais implicado. A letalidade varia entre **10-40%**. Normalmente o paciente inicia a doença com um quadro idêntico ao da fase leptospirêmica da leptospirose anictérica, evoluindo de maneira fulminante para uma síndrome multissistêmica. Após 4-9 dias as complicações que definem a síndrome de Weil começam a aparecer. O comportamento bifásico da febre não é mais a regra... Ela simplesmente persiste, podendo diminuir ou até piorar. Nesta forma de leptospirose, é comum a hepatomegalia, e a esplenomegalia pode ser detectada em 20% dos casos. O hemograma é semelhante ao da forma anictérica, porém, com uma leucocitose mais acentuada e maior frequência de plaquetopenia. O VHS pode ultrapassar 90 mm/h – uma característica marcante desta síndrome.

A icterícia é um sinal proeminente e tem uma característica especial – apresenta tom alaranjado (pela vasculite conjuntival associada), sendo então denominada **icterícia rubínica**. A hiperbilirrubinemia tem predomínio nítido da fração direta, refletindo um fenômeno de colestase intra-hepática. Geralmente é acentuada, atingindo eventualmente valores entre 60-80mg/dl. Enquanto isso, as aminotransferases elevam-se pouco, não ultrapassando 200 U/L na maioria dos pacientes. Não há disfunção hepatocelular significativa, sendo as provas de função hepática próximas ao normal (excluindo-se a bilirrubina). Quando o TP alarga, costuma voltar ao normal após administração de vitamina K.

A **Insuficiência Renal Aguda (IRA)** é comum, apresentando-se com elevação das escórias nitrogenadas, geralmente não superiores a 100 mg/dl de ureia e 2-8 mg/dl de creatinina. Contudo, em casos mais graves as escórias alcançam valores acima de 300 mg/dl para ureia e 18 mg/dl para creatinina, cursando com síndrome urêmica franca e necessidade iminente de diálise. A IRA da leptospirose pode ser oligúrica, oligoanúrica ou não oligúrica (e até poliúrica). Pelo aumento das frações excretórias de sódio e potássio, os pacientes são frequentemente normotensos ou hipotensos e normo ou hipocalêmicos. O encontro de IRA oligúrica com potássio sérico normal é típico de leptospirose. O rim do paciente apresenta nefrite intersticial, com edema importante, disfunção e necrose tubular multifocal. A isquemia renal, agravada pela hipovolemia, é um fator importante na gênese da disfunção renal.

Os **fenômenos hemorrágicos** são constatados em 40-50% dos casos. Variam desde petéquias e equimoses até hemorragia pulmonar e gastrointestinal (alta ou baixa), que podem levar à morte. Os sangramentos são causados por efeito da disfunção endotelial em vasos da pele e mucosas, fenômeno agravado pela plaquetopenia.

A hemorragia mais temível é a pulmonar... O paciente pode evoluir (mesmo na ausência de icterícia e IRA) com uma **capilarite pulmonar hemorrágica** grave, manifestando-se com tosse, hemoptise e dispneia. A radiografia demonstra infiltrado nodular ou alveolar heterogêneo predominando nas bases. Os alvéolos estão cheios de sangue e líquido. A inflamação do tecido pulmonar está ausente. Atualmente, com o advento da diálise, o quadro pulmonar é o principal responsável pelas mortes na leptospirose!

A **miocardite** da leptospirose costuma se apresentar apenas com alterações eletrocardiográficas, como mudanças da repolarização ventricular e arritmias cardíacas (as mais comuns são as extrassístoles e a fibrilação atrial). Uma minoria de pacientes pode evoluir com insuficiência cardíaca e choque cardiogênico, quase sempre com êxito letal.

DIAGNÓSTICO

A confirmação diagnóstica da leptospirose pode ser feita pela visualização direta da *L. interrogans* em exame de campo escuro, pelo isolamento em meio de cultura apropriado ou pela detecção de seu material genético através da técnica de PCR (métodos de detecção direta) ou então por exames sorológicos (métodos de detecção indireta), sempre em conjunto com o quadro clínico. Os métodos diretos têm maior sensibilidade na fase aguda da doença (fase leptospirêmica), ao passo que os métodos indiretos são mais sensíveis na fase tardia (fase imune). Seja como for, considera-se como caso **confirmado** de leptospirose aquele que preencher qualquer um dos seguintes critérios:

Presença de sinais e sintomas clínicos compatíveis, associados a um ou mais dos seguintes resultados de exames laboratoriais a seguir:

- Teste ELISA-IgM reagente (ou reação de macroaglutinação reagente, se disponível);
- Soroconversão na reação de microaglutinação, entendida como uma primeira amostra (fase aguda) não reagente e uma segunda amostra (14-21 dias após, máximo até 60 dias) com título maior ou igual a 1:200;
- Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de microaglutinação entre duas amostras sanguíneas coletadas com um intervalo de 14 a 21 dias (máximo de 60 dias);
- Quando não houver disponibilidade de duas ou mais amostras, um título maior ou igual a 1:800 na microaglutinação confirma o diagnóstico;
- Isolamento da *Leptospira* (em sangue, liquor, urina ou tecidos) ou detecção de DNA de leptospira patogênica por PCR;
- Imuno-histoquímica positiva para leptospirose nos tecidos lesados, em pacientes suspeitos que evoluíram para óbito.

1. Cultura

O agente da leptospirose pode ser isolado do sangue ou do liquor nos **primeiros sete dias** da doença (ainda na fase de leptospiremia). A sensibilidade média é de aproximadamente **50%**, sendo reduzida pela ausência de cuidado na coleta e transporte do material. A cultura é feita em meio de Fletchner ou Stuart (1-2 gotas de material para cada 5 ml do meio de cultivo). Devem ser realizadas três coletas em tubos separados. Os tubos devem ser mantidos em ambiente escuro e temperatura ambiente até serem encaminhados ao laboratório. O resultado da cultura é dado em 5-10 dias, mas pode demorar até dois meses. A cultura de urina pode ser positiva da segunda semana em diante (após 7-10 dias da doença). A sensibilidade geralmente é baixa, por vários fatores: eliminação intermitente da leptospira, contaminação por outras bactérias e dificuldades na técnica de armazenamento.

2. Exames Sorológicos

Na prática, são os mais utilizados para o diagnóstico de leptospirose. Os principais métodos são: macroaglutinação, microaglutinação, hemaglutinação indireta e ELISA. Devemos lembrar que, como a sorologia é voltada para a pesquisa dos anticorpos, **nenhum teste costuma ser positivo nos primeiros sete dias** do início dos sintomas. É na fase imune da doença (2ª semana em diante) que os anticorpos aparecem no soro do paciente.

O padrão-ouro é o teste da **microaglutinação**, com sensibilidade em torno de 75% (na terceira semana) e especificidade superior a 97%. Este teste é realizado apenas em centros de referência, como a Fiocruz, por depender de pessoal treinado e material mais sofisticado. As fontes de antígenos são leptospirosas vivas dos

principais sorogrupos e sorotipos. Para visualizar a reação de aglutinação, é necessário um microscópio de campo escuro. O resultado é dado em título. Um título $\geq 1:100$ é apenas sugestivo; quando $\geq 1:800$ é virtualmente diagnóstico. Idealmente a confirmação deve ser feita com pareamento sorológico, pelo aumento $\geq 4x$ do título em quatro semanas. O teste mais amplamente disponível – e por isso o mais utilizado na confirmação diagnóstica – é o **ELISA-IgM**. Os estudos mostraram sensibilidade em torno de 93% (na terceira semana) e especificidade superior a 94%, permitindo a detecção dos anticorpos a partir da primeira semana de doença, até um ou dois meses após.

O teste de **macroaglutinação** é um exame barato e fácil de fazer, sendo realizado em diversos laboratórios. Baseia-se na reação de aglutinação macroscópica em placa após adição do soro do paciente a uma suspensão de *L. interrogans* inativados (mortos) pelo formol. Apesar de uma adequada sensibilidade na fase imune da doença, a sua especificidade é baixa.

T R A T A M E N T O

Como a leptospirose é uma doença infecciosa autolimitada, o tratamento antibiótico tem como principais objetivos: (1) reduzir a intensidade e duração dos sintomas; (2) reduzir a morbimortalidade na forma grave – a síndrome de Weil. A terapia antibiótica deve ser iniciada o quanto antes, de preferência nos primeiros cinco dias do início dos sintomas, aproveitando-se a fase de leptospiremia. Contudo, o tratamento também pode ser iniciado após esse período!

O esquema antimicrobiano a ser iniciado dependerá das manifestações clínicas da doença. Para pacientes com doença leve (forma anictérica) os esquemas recomendados são: amoxicilina 500 mg VO 8/8h por 5-7 dias; ou doxiciclina 100 mg VO 12/12h por 5-7 dias. Já os pacientes que desenvolvem a forma grave devem ser tratados com penicilina cristalina 1,5 milhões de UI IV de 6/6h; ou ceftriaxone 1-2 g IV a cada 24 horas; se houver alergia aos betalactâmicos, utilizar azitromicina 500 mg IV a cada 24h. Todos os esquemas que usam drogas venosas devem ser administrados por no mínimo sete dias.

A doxiciclina é contraindicada em gestantes, menores de nove anos e pacientes com insuficiência renal aguda ou insuficiência hepática.

Para a síndrome de Weil (forma grave), as medidas de suporte são fundamentais, incluindo a hidratação venosa para reposição da volemia, a reposição de potássio quando necessária e o acompanhamento da função renal e pulmonar. Na prática, pacientes que evoluem com IRA oligúrica recebem terapia de substituição renal precoce, que pode ser a hemodiálise ou a diálise peritoneal. De um modo geral, a necessidade de diálise é breve, com a maioria dos sobreviventes recuperando a função renal após semanas a meses. Pacientes que evoluem com

hemorragia alveolar e insuficiência respiratória aguda devem ser intubados e colocados em prótese ventilatória, adotando-se a mesma estratégia de ventilação “protetora” (baixo volume corrente) utilizada na SDR.

PROFILAXIA

As principais medidas profiláticas para leptospirose são divididas em gerais e individuais:

Medidas Gerais

1. Programas de controle de ratos para impedir a presença e a multiplicação desses animais em moradias, depósitos, armazéns, terrenos baldios etc.
2. Campanhas educacionais no intuito de alertar os grupos ocupacionais de risco sobre o modo de contágio. Recomenda-se o uso de roupas especiais, botas à prova d'água, luvas, lavagem e desinfecção de ferimentos, evitar certas atividades recreativas, tais como natação em lagos e pequenos rios ou represas.
3. Medidas de saneamento básico, como purificação da água e destino adequado dos esgotos.
4. Adoção de medidas concretas que evitem enchentes durante os períodos das chuvas (ex.: construção de galerias pluviais).
5. Vacinação de animais domésticos (especialmente cães) contra a leptospirose. Esta medida reduz, mas não impede que o cão vacinado desenvolva uma forma subclínica de leptospirose que elimine a leptospira em sua urina.

Medidas Individuais

1. **Quimioprofilaxia.** O esquema recomendado é **doxiciclina 200 mg VO uma vez por semana.** *Sua indicação é controversa na literatura, pois carece de evidências consistentes!* Em geral se aplica às situações de previsão de exposição temporária a uma provável fonte de contaminação, logo antes que a exposição ocorra (ex.: militares em treinamento). Vítimas de enchentes NÃO possuem indicação de quimioprofilaxia segundo o Ministério da Saúde brasileiro, uma vez que a exposição já ocorreu. Pessoas cronicamente expostas (ex.: profissões que lidam com água contaminada) também não possuem indicação de receber quimioprofilaxia em longo prazo...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014 (atualizado em 05/02/2015).* 812 p.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment,* 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica.* 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria.* 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.



Cap. 3

DENGUE

INTRODUÇÃO

A dengue é a mais importante das “arboviroses” (*Arthropod-Born Virosis*), sendo transmitida, principalmente, pelo mosquito *Aedes aegypti*. Por que a mais importante? Em primeiro lugar, por ser a mais frequente: estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas (distribuídas entre 100 países na faixa entre os trópicos) contraiam a doença anualmente! Em segundo lugar, por seu impacto na produtividade: a dengue leva a um proeminente quadro de mialgia, em geral afastando o enfermo de suas atividades laborativas por um período médio de dez dias. Finalmente, a questão da mortalidade: apesar dos óbitos por dengue serem absolutamente evitáveis com medidas de baixa densidade tecnológica, a taxa de mortalidade por essa doença vem crescendo de forma progressiva nos últimos anos.



1. Agente Etiológico

O vírus da dengue é um arbovírus, do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* – a mesma do vírus da febre amarela (o prefixo *flavi* significa “amarelo”). É um vírus RNA de filamento único, esférico, envelopado, medindo aproximadamente 60 nm. Existem quatro sorotipos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.

A origem do nome “dengue” é controversa: alguns acreditam que tenha vindo do árabe, significando “fraqueza”, ou de um dizer nativo da ilha africana de Zanzibar (*Ki-denga Pepo*), que significa “golpe dado por um espírito mau”.

2. Epidemiologia

Como vimos, cerca de 100 países apresentam epidemias ou surtos de dengue. Nas Américas,

está presente desde os EUA até o Uruguai, com exceção do Canadá e do Chile, por razões climáticas e de altitude. O conceito importante é: a dengue acompanha de perto a distribuição do mosquito transmissor e, por conseguinte, sua incidência tende a ser maior no verão (período quente e úmido, que favorece a proliferação do vetor).

2.1. Transmissão pelo Vetor

A transmissão da dengue se dá através de vetores hematófagos. O homem é o principal reservatório, mas acredita-se que no sudeste asiático também exista um ciclo em primatas... O principal transmissor é o *Aedes aegypti*, uma espécie perfeitamente adaptada ao meio urbano! A fêmea faz a postura dos ovos em coleções de água parada, onde se desenvolvem as larvas. Poços, caixas d’água abertas, vasos de plantas, pequenos recipientes plásticos ou pneus velhos que acumulam água da chuva são excelentes criadouros para as larvas do mosquito!!! Digamos de passagem, sua recente disseminação pelo planeta está ligada, entre outros fatores, ao comércio de pneus usados... Outro mosquito, o *Aedes albopictus*, também é capaz de transmitir a dengue, e foi introduzido nas Américas não faz muito tempo. Ele é o responsável pela manutenção da endemia asiática, porém, seu real papel na transmissão do vírus da dengue nas Américas ainda não está claramente definido...

O *Aedes aegypti* adquire o vírus se alimentando do sangue de um indivíduo infectado, na fase de viremia, que começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia de doença. Após 8-12 dias (período no qual o vírus se multiplica nas glândulas salivares da fêmea do mosquito), surge a capacidade de transmissão. Seus hábitos são diurnos (início da manhã) e vespertinos (final da tarde). O mosquito tem autonomia de voo limitada, afastando-se não mais de 200 m do local de oviposição. Isto significa que a eliminação dos criadouros peridomiciliares impede totalmente o contato *intradomiciliar* com o vetor da dengue.

A expansão geográfica da doença depende do deslocamento de pessoas infectadas, bem como do transporte passivo do mosquito e seus ovos. Após deposição na coleção de água de um pneu, por exemplo, os ovos são capazes de resistir ao dessecamento durante transporte para outro local. Eventual exposição à chuva reidrata os ovos que então eclodem suas larvas, já no ambiente de destino. Os ovos podem permanecer viáveis por até um ano... Há relatos de transmissão transovariana do vírus para a prole do mosquito, o que justifica a introdução

da doença junto com a introdução do mosquito em locais previamente indenes.

2.2. Outras Formas de Transmissão

Existem relatos de *transmissão vertical* do vírus da dengue. Uma gestante doente pode passar o vírus para o recém-nato, que pode desenvolver uma forma grave de “dengue neonatal”. No entanto, a frequência com que isso acontece e sua verdadeira repercussão epidemiológica ainda merecem mais estudos... A transmissão por *transfusão sanguínea* é possível, caso um indivíduo infectado doe seu sangue na fase virêmica. Não há transmissão pessoa a pessoa, nem por contato com secreções de um indivíduo doente ou *fômites* (“fômite” = objeto inanimado que pode se contaminar com um agente patogênico e transmitir a infecção por contato direto).

2.3. Histórico das Epidemias

Os primeiros surtos de dengue foram descritos no século XVIII, na Ásia e na África. Naquela época não lhe foi conferida a mesma importância dada a outras doenças tropicais, como a febre amarela e a malária, pois as formas graves da dengue ainda não haviam sido bem caracterizadas... O combate à febre amarela urbana, transmitida pelo mesmo vetor, reduziu inicialmente o número de casos de dengue e, por um tempo, a doença foi relativamente “deixada de lado”! Entretanto, a partir de meados do século XX (década de 1950) surgiram novas epidemias e *hiperendemia* no sudeste asiático, em virtude do aumento da população e urbanização em condições de pobreza, o que se associa a uma maior formação de criadouros do mosquito, por ação do homem no meio ambiente... Nas Filipinas, em 1954, foi descrito o primeiro caso de *febre hemorrágica da dengue* (antiga denominação para um dos subtipos de forma grave da doença) e, na década de 1970, as condições da Ásia se repetiram na América Latina. Uma epidemia com vários casos de dengue grave ocorreu em Cuba, em 1981, posteriormente se espalhando por todo o continente.

No Brasil, a história da dengue remonta ao século XIX. Ela havia sido praticamente controlada na década de 1920, quando se erradicou o *Aedes aegypti* com os programas de combate à febre amarela urbana. O último surto daquela época foi descrito por Antônio Pedro, em Niterói-RJ (1923). Infelizmente, décadas após o mosquito retorna, e se espalha com grande sucesso por quase todo o território nacional!!! A partir daí diferentes sorotipos do vírus da dengue puderam ser sucessivamente reintroduzidos... Nos dias de hoje, a dengue ocorre de forma contínua em nosso meio (endemia), com epidemias recorrentes se intercalando ao longo dos anos. Tais epidemias se associam à introdução/reintrodução de novos sorotipos do vírus em áreas com grande população suscetível...

É importante enfatizar o papel dos sorotipos na epidemiologia. *Sabemos que as formas graves são mais comuns em pacientes com história prévia de dengue que se infectam novamente com*

um vírus de sorotipo diferente! (maiores explicações adiante). A epidemia carioca de 1986 foi pelo sorotipo 1. Em 1990, um novo surto se inicia pelo Rio de Janeiro, desta vez com o sorotipo 2. O sorotipo 3 entrou em circulação no ano 2000, inicialmente (de novo) no estado do Rio de Janeiro. Foi uma das maiores epidemias brasileiras (cerca de 697.000 casos). Em 2011 tivemos outra grande epidemia com a introdução do sorotipo 4 (afetando principalmente o Amazonas e o Rio de Janeiro). Nos últimos anos, como era de se esperar, a incidência de dengue grave vem aumentando progressivamente...

PATOGÊNESE

1. Princípios Gerais

Após a inoculação pela picada do *A. aegypti*, o vírus se replica inicialmente nas células mononucleares dos linfonodos locais ou nas células musculares esqueléticas, produzindo viremia. No sangue, o vírus penetra nos monócitos, onde sofre a segunda onda de replicação. No interior dessas células ou livre no plasma, ele se dissemina por todo o organismo. Seu tropismo celular predomina sobre o macrófago/monócito e, em segundo lugar, sobre as células musculares esqueléticas – justificando a intensa mialgia. Nesse momento, a replicação passa a ocorrer nos macrófagos presentes no sistema reticuloendotelial, mantendo a viremia.

A replicação viral estimula a produção de citocinas pelos macrófagos e, indiretamente, pelos linfócitos T *helper* específicos que interagem com o HLA classe II dessas células. A síndrome febril da dengue provavelmente depende da liberação dessas substâncias, sendo as mais importantes o **TNF-alfa** e a **IL-6**.

A resposta imunológica começa a surgir já na primeira semana de doença. Tanto a imunidade humoral quanto a celular participam do controle da infecção. Os linfócitos T CD8+ citotóxicos são capazes de destruir as células infectadas pelo vírus, por intermédio da ação de anticorpos específicos (citotoxicidade anticorpo-dependente). Os vírus também podem ser neutralizados diretamente pelos anticorpos. A partir do sexto dia de doença, o **IgM** antidengue começa a ser detectado, atingindo o pico no final da primeira semana e persistindo no soro por alguns meses. Os anticorpos da classe **IgG** surgem na primeira semana e atingem o pico no final da segunda semana, mantendo-se positivos por vários anos e conferindo imunidade sorotipo-específica, provavelmente por toda a vida.

2. Forma Grave

Qual é a patogênese da dengue grave? Conforme já dissemos, a dengue grave geralmente ocorre em pacientes que já se infectaram por algum sorotipo do vírus e, anos depois, voltam a se infectar por outro sorotipo. A chance de dengue grave é maior quando a segunda infecção é pelo **sorotipo 2**. Em termos de virulência, em ordem decrescente temos os sorotipos 2, 3, 4 e 1.

NEM SEMPRE o portador de dengue grave terá sido previamente infectado por algum sorotipo do DENV... Alguns pacientes podem evoluir de forma crítica já na primoinfecção, e a explicação mais provável para isso é a existência de predisposição genética (ex.: variantes do *MHC classe I* e do gene *epsilon 1* da fosfolipase C).

Qual é a explicação deste fenômeno?

Na primeira infecção, o sistema imune do paciente produz anticorpos neutralizantes contra o primeiro sorotipo (ex.: sorotipo 1), denominados **anticorpos homólogos**, que provavelmente permanecerão por toda a vida do indivíduo. Estes anticorpos também oferecem proteção contra outros sorotipos (imunidade cruzada ou heteróloga), porém de curta duração (meses a poucos anos). Se o mesmo indivíduo for infectado anos mais tarde por um sorotipo diferente (*infecção secundária*), por exemplo, o sorotipo 2, aqueles anticorpos não serão mais capazes de neutralizá-lo. Para o novo sorotipo, eles serão considerados **anticorpos heterólogos**, de caráter “subneutralizante”. Aí está a base para a principal teoria patogênica da dengue grave – a *teoria de Halstead!*

– **Teoria de Halstead:** a ligação de anticorpos heterólogos ao novo sorotipo de vírus da dengue (sem neutralizá-lo) facilitaria a penetração do vírus nos macrófagos, por mecanismo de opsonização. Ou seja, uma quantidade muito maior de vírus ganharia o interior dos fagócitos, onde podem se proliferar em larga escala, aumentando a viremia e estimulando a produção de uma “tempestade” de citocinas (TNF-alfa, IL-6), além de proteases ativadoras do sistema complemento e tromboplastina (fator pró-coagulante). Linfócitos T *helper* CD4+ específicos para o vírus secretam IFN-gama, que age sobre os macrófagos infectados, potencializando a internalização viral e a expressão de moléculas do HLA classe II em sua membrana que, por sua vez, ativa mais linfócitos T *helper* CD4+ específicos – um mecanismo de retroalimentação positiva.

QUADRO DE CONCEITOS I

A liberação maciça de fatores pró-inflamatórios culmina no quadro fisiopatológico da dengue grave: aumento súbito e generalizado da **permeabilidade capilar**, levando à transferência de líquido intravascular para o interstício, causando hipovolemia relativa e hemoconcentração (redução do volume plasmático com aumento do hematócrito), o que pode evoluir para um estado de franco choque circulatório (má perfusão tecidual generalizada) e falência orgânica múltipla. A trombocitopenia, comumente observada nesses pacientes, num primeiro momento é causada pela destruição periférica de plaquetas por ação de imunocomplexos e do sistema complemento, agravando-se, posteriormente, em função do surgimento de CIVD (*Coagulação Intravascular Disseminada*).

Outro exemplo do efeito de anticorpos subneutralizantes na patogênese da dengue grave é a questão dos **lactentes** que herdam anticorpos IgG antidengue da mãe por via transplacentária. Como esses anticorpos são passivos, a tendência é haver uma queda progressiva ao longo dos primeiros nove meses de vida, passando a níveis subneutralizantes. Uma infecção, neste caso até pelo mesmo sorotipo, pode desencadear os fenômenos da teoria de Halstead.

SAIBA MAIS...

Existem outras teorias para explicar a fisiopatogênese da dengue grave:

TEORIA DE ROSEN – O quadro seria causado exclusivamente por cepas mais *virulentas* do agente etiológico;

TEORIA DA “MULTICAUSALIDADE” – Integra as duas teorias anteriores e acrescenta outras variáveis. De acordo com ela, todas as explicações dadas para a gênese da dengue grave seriam válidas e atuariam em conjunto, sendo suas interações o grande determinante do quadro clínico final.

- Fatores individuais: menores de quinze anos e lactentes, sexo feminino, raça branca, bom estado nutricional, presença de enfermidades crônicas (diabetes, hipertensão, asma brônquica, anemia falciforme), preexistência de anticorpos, intensidade da resposta imune anterior.
- Fatores virais – sorotipos circulantes e virulência das cepas.
- Fatores epidemiológicos – existência de população suscetível, circulação simultânea de dois ou mais sorotipos, presença de vetor eficiente, alta densidade vetorial, intervalo de tempo calculado de três meses a cinco anos entre duas infecções por sorotipos diferentes, sequência das infecções (DENV-2 secundário aos outros sorotipos), ampla circulação do vírus.

Vale dizer que um evento fisiopatológico adicional, recentemente descrito, ajudou a esclarecer ainda mais os fenômenos observados na dengue grave: o antígeno **NS1**, secretado em grande quantidade durante a infecção, bem como as próprias partículas virais circulantes, são capazes de neutralizar moléculas do **glicocálix** (substâncias presentes na superfície das células endoteliais responsáveis pela “barreira de permeabilidade”). Tal processo potencializa o aumento da permeabilidade vascular induzido pelas citocinas pró-inflamatórias, agravando o extravasamento de líquido, albumina e outras macromoléculas plasmáticas para fora dos vasos sanguíneos.

QUADRO CLÍNICO

Atualmente, o Ministério da Saúde preconiza que os antigos termos “dengue clássica”, “dengue hemorrágica” (ou *febre hemorrágica da dengue*), “síndrome do choque da dengue” e

“dengue com complicações” sejam abandonados... De acordo com a nova classificação, a dengue deve ser entendida como uma doença sistêmica *única e dinâmica*, que pode se manifestar dentro de um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas até casos rapidamente fatais.

A maioria dos pacientes se recupera por completo após alguns dias. No entanto, certos doentes evoluem de forma desfavorável, em geral quando a febre melhora, devido à ocorrência do fenômeno de extravasamento plasmático. É importantíssimo salientar que quase sempre esta evolução nefasta é precedida pelo surgimento dos *sinais de alarme*, alterações clinicolaboratoriais facilmente identificáveis que denotam o início do extravasamento plasmático! O pronto reconhecimento dos sinais de alarme, seguido de uma abordagem padronizada e oportuna, é capaz de impedir a progressão para o estado de choque circulatório e consequente falência orgânica múltipla, evitando os óbitos por dengue.

Outros pacientes também evoluem de forma desfavorável (sendo igualmente enquadrados dentro do conceito de “dengue grave”), mesmo sem apresentar extravasamento de plasma... São os indivíduos que desenvolvem *hemorragias graves* (ex.: hemorragia digestiva, intracraniana) ou *lesões de órgãos específicos* (ex.: meningoencefalite, polineurite, miocardite, hepatite etc), o que pode ocorrer a qualquer momento durante a evolução da doença.

A seguir, estudaremos o espectro clínico da dengue descrevendo suas três fases evolutivas: (1) fase febril; (2) fase crítica; e (3) fase de recuperação.

1. Fase Febril

A principal manifestação da dengue é a **febre alta** (39°C a 40°C), de início súbito, com duração entre dois e sete dias. Esta febre é tipicamente acompanhada dos seguintes **comemorativos**: *adinamia, cefaleia, dor retroorbitária, mialgia e artralgia*. A intensa mialgia que caracteriza a doença justifica a clássica alcunha de “febre quebra-ossos” (*breakbone fever*).

Queixas gastrointestinais são bastante frequentes durante a fase febril, como *anorexia, náuseas, vômitos e diarreia*. Esta última costuma ser branda, cursando com fezes pastosas 3-4x ao dia. Tal dado é útil para auxiliar no diagnóstico diferencial com as enteroviroses, doenças febris que tipicamente produzem diarreia líquida volumosa, com frequência superior a 5x ao dia...

Metade dos pacientes desenvolve um **exantema maculopapular**, que pode ou não ser pruriginoso, acometendo, de forma aditiva, a face, o tronco e as extremidades, NÃO poupando as palmas das mãos ou as plantas dos pés. Este exantema costuma surgir durante a defervescência, e dura no máximo 36-48h.

A maioria dos pacientes passa da fase febril diretamente para a fase de recuperação, recobrando, de maneira gradativa, o apetite e a sensação de bem-estar.

2. Fase Crítica

Somente alguns doentes passam da fase febril para a fase crítica... Como vimos, são aqueles indivíduos que desenvolvem o fenômeno de **extravasamento plasmático** (e que geralmente possuem história prévia de infecção por um sorotipo diferente do vírus da dengue)! A fase crítica se instala durante a defervescência (entre o 3º e o 7º dia após o início dos sintomas). Suas primeiras manifestações costumam ser os famosos *sinais de alarme* (ver Tabela 1).

Tab. 1

Sinais de alarme na Dengue

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua.
- Vômitos persistentes.
- Hipotensão ortostática e/ou lipotimia.
- Hepatomegalia > 2 cm abaixo do rebordo costal.
- Sangramento de mucosas.
- Letargia e/ou irritabilidade.
- Acúmulo de líquido (ascite, derrame pleural e/ou pericárdico).
- Aumento progressivo do hematócrito.

Os sinais de alarme devem ser rotineiramente pesquisados em todo caso suspeito de dengue, e o paciente e seus familiares devem ser orientados a procurar auxílio médico imediato diante de seu surgimento. *Tais sinais são de grande importância prática, uma vez que prenunciam a possibilidade de rápida evolução para o estado de choque circulatório! NÃO DEVEMOS NEGLIGENCIÁ-LOS!!!*

O **choque circulatório** ocorre quando um volume crítico de plasma sai do espaço intravascular, resultando em hipovolemia (redução do volume circulante efetivo) e má perfusão tecidual generalizada. O intervalo de tempo entre o início do extravasamento plasmático e a conflagração do estado de choque varia de **24 a 48 horas** (na maior parte das vezes o choque é evidente entre os dias 4 e 5 após o início da doença). Uma vez instalado, sem tratamento, o choque leva o paciente ao óbito em questão de **12 a 24 horas**, por falência orgânica múltipla.

Desse modo, pacientes com sinais de alarme devem receber reposição volêmica intravenosa imediata, e devem ser mantidos em observação para que seu *status* hemodinâmico seja continuamente reavaliado. As mudanças podem ser bastante rápidas (e as intervenções terapêuticas devem corresponder na mesma medida)... A Tabela 2 descreve as alterações hemodinâmicas sequenciais observadas na história natural da síndrome de extravasamento plasmático.

Tab. 2

Evolução Clínica da Síndrome do Extravasamento Plasmático (24-48h)			
PARÂMETROS	AUSÊNCIA DE CHOQUE	CHOQUE COMPENSADO	CHOQUE DESCOMPENSADO
Frequência Cardíaca.	Normal.	Taquicardia.	Taquicardia intensa, com bradicardia na fase terminal.
Pressão Arterial.	Normal para a idade, e pressão de pulso normal para a idade.	Redução da pressão de pulso, ou “PA convergente” (diferença entre sistólica e diastólica < 20 mmHg).	Hipotensão*, pressão de pulso < 10 mmHg ou pressão arterial não detectável.
Extremidades.	Temperatura normal e rosadas.	Frias.	Frias, úmidas e pálidas ou cianóticas.
Intensidade do Pulso Periférico.	Forte, “cheio”.	Fraco e filiforme.	Tênue ou ausente.
Enchimento Capilar.	Normal (< 2 segundos).	Prolongado (> 2 segundos).	Muito prolongado, pele mosqueada.
Frequência Respiratória.	Normal para a idade.	Taquipneia.	Hiperpneia ou respiração de Kussmaul (acidose metabólica).
Diurese.	Normal (1,5 a 4 ml/kg/h).	Oliguria (< 1,5 ml/kg/h).	Oliguria <i>persistente</i> (< 1,5 ml/kg/h).

* Hipotensão = (1) adultos: PA sistólica < 90 mmHg ou Pressão Arterial Média (PAM) < 70 mmHg ou queda da PA sistólica > 40 mmHg em relação ao valor basal; (2) crianças: queda da PA sistólica ≥ 2 desvios padrões em relação à média normal da faixa etária.

Conforme já explicado, a dengue também pode ser considerada “grave” mesmo na ausência de extravasamento plasmático, quer dizer, não necessariamente é preciso ter hemoconcentração e choque... Isto é claramente exemplificado pelos indivíduos que desenvolvem hemorragias vultuosas e/ou lesões de órgãos específicos.

A *hemorragia digestiva* é mais frequente em pacientes com história de doença ulcerosa péptica, uso de AAS, AINES ou anticoagulantes. A *miocardite* se expressa por alterações do ritmo cardíaco (taqui ou bradicardia inapropriada), alterações da repolarização ventricular (ex.: inversão da onda T, desnivelamento do segmento ST) e disfunção contrátil (ex.: queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo), acompanhado ou não de aumento dos marcadores de necrose miocárdica (ex: troponinas). O aumento das aminotransferases hepáticas é visto em até 50% dos casos, sendo geralmente leve. Elevações pronunciadas (> 10x o LSN), principalmente quando acompanhadas de *deficit* sintético (ex.: alargamento do TAP/INR), indicam *hepatite grave*. Diversas manifestações neurológicas podem ser vistas a qualquer momento no decorrer da doença, como *irritabilidade* (principalmente em crianças pequenas), *crises convulsivas*, *meningite linfomonocítica*, *síndrome de Reye*, *polirradiculoneurite* (síndrome de Guillain-Barré) e *encefalite*. *Insuficiência renal aguda* é incomum na ausência de choque, porém, quando presente acarreta grande piora do prognóstico.

3. Fase de Recuperação

Pacientes que recebem terapia apropriada durante a fase crítica atingem a fase de recuperação dentro de poucos dias, e o líquido extravasado para o espaço extravascular começa a ser reabsorvido, com melhora gradual do estado

clínico. Neste momento é importante estar atento à possibilidade de complicações relacionadas à hiper-hidratação, como a *hipervolemia* (ex.: HAS, edema agudo de pulmão). O débito urinário pode ficar aumentado, e muitos pacientes apresentam mudanças no padrão eletrocardiográfico, desenvolvendo bradicardia.

PECULIARIDADES CLÍNICAS NAS CRIANÇAS E GESTANTES

Em CRIANÇAS PEQUENAS (principalmente nos menores de dois anos) a dengue se manifesta com sinais e sintomas inespecíficos, como febre acompanhada de choro persistente, adinamia e irritabilidade. Como esses pacientes não são capazes de verbalizar suas queixas, tais alterações podem ser indícios de dor intensa, como cefaleia, mialgia, artralgia... Assim, o médico pode não suspeitar do diagnóstico e os sinais de alarme podem passar despercebidos, com o paciente evoluindo para a forma grave da doença! A valorização do contexto clinicoepidemiológico é essencial para uma correta suspeição diagnóstica.

Nas GESTANTES algumas alterações fisiológicas do organismo materno se sobrepõem às manifestações clínicas da doença, podendo gerar dúvidas diagnósticas (p. ex.: pode-se atribuir o aumento de frequência cardíaca somente à gestação). Por este motivo, de forma bem objetiva, recomenda-se que as gestantes com suspeita de dengue sejam invariavelmente tratadas de acordo com o estadiamento clínico conforme será descrito adiante. O principal risco para a mãe é o aumento na incidência de hemorragias obstétricas. Desse modo, o parto cesáreo deve ser indicado de forma extremamente criteriosa, pois a chance de complicações pós-operató-

rias em mulheres recém-acometidas por dengue aumenta sobremaneira... Para o conceito, os principais riscos são de *abortamento* (no 1º trimestre), *parto prematuro* (no 3º trimestre) e *baixo peso ao nascer* (dengue a qualquer momento durante a gestação).

leptospirose. É importante, ainda, não esquecer duas doenças hematológicas que podem cursar com citopenias graves e febre: a *anemia aplásica* e a *leucemia aguda*. A grande pista nestes casos é a presença de anemia moderada a grave, achado não esperado na dengue.

Como se trata de assunto “quente” para as provas de residência, observe nas **Tabelas 3 e 4** alguns critérios clinicolaboratoriais que ajudam a diferenciar a dengue da zika e da chikungunya.

As formas graves de dengue podem ser confundidas com sepse bacteriana, *meningococemia*, malária, febre amarela, febre maculosa brasileira, leptospirose, hantavirose etc. Um macete em relação à *meningococemia* é que nesta última as petéquias ou equimoses podem aparecer desde o primeiro dia da síndrome febril! Já na dengue só são vistas após o terceiro ou quarto dia... Um dado que fala bastante contra o diagnóstico de dengue é a *icterícia*, mais comum na malária, leptospirose, hepatite viral, sepse e febre amarela.

DIAGNÓSTICO

1. Diagnóstico Diferencial

A dengue pode ser confundida com a gripe (influenza), com as novas arboviroses que circulam em nosso território (zika e chikungunya), leptospirose (forma anictérica), viroses exantemáticas (sarampo, rubéola, mononucleose, enterovirose), hepatites virais e infecções bacterianas agudas (pielonefrite, pneumonia, colecistite, endocardite, faringoamigdalite estreptocócica). Por isso, o exame físico do paciente com suspeita de dengue deve ser completo, para não omitir o diagnóstico de uma doença bacteriana que mereça pronto tratamento antimicrobiano. A presença de leucocitose significativa, especialmente com “desvio à esquerda”, praticamente afasta o diagnóstico de dengue e sugere uma doença bacteriana piogênica ou

2. Confirmação Diagnóstica

A seleção do método laboratorial para confirmação diagnóstica da suspeita de dengue de-

Tab. 3

Diferenças Dengue x Zika		
Manifestações Clinicolaboratoriais	DENGUE	ZIKA
Intensidade da Febre	++	+/ausente
Exantema	+ (D5-D7)	++++ (D2-D3)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+
Dor Retrorbital	+++	++
Conjuntivite	+/-	+++
Sangramentos	++	-
Choque	+/-	-
Leucopenia/Trombocitopenia	+++	-

Fonte: (STAPLES et al., 2009 apud BRASIL, 2015, adaptado; HALSTEAD et al., 1969 apud INSTITUTE DE VEILLE SANITAIRE, 2014).

Tab. 4

Diferenças Dengue x Chikungunya		
Manifestações Clinicolaboratoriais	DENGUE	CHIKUNGUNYA
Intensidade da Febre	++	+++
Exantema	+ (D5-D7)	++ (D1-D4)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+++
Dor Retrorbital	+++	+
Sangramentos	++	+/-
Choque	+/-	-
Trombocitopenia	+++	+
Leucopenia	+++	++
Linfopenia	++	+++
Neutropenia	+++	+
Evolução após a Fase Aguda	Fadiga	Artralgia Crônica

Fonte: (STAPLES et al., 2009 apud BRASIL, 2015, adaptado; HALSTEAD et al., 1969 apud INSTITUTE DE VEILLE SANITAIRE, 2014).

pende do intervalo de tempo transcorrido desde o início dos sintomas.

Até o **QUINTO DIA** de doença somente métodos que identifiquem diretamente o vírus e suas partículas podem ser usados, como por exemplo: (1) *pesquisa de antígenos virais* (dosagem do antígeno NS1 no sangue); (2) *isolamento viral* (cultura); (3) *Teste de Amplificação Gênica* (RT-PCR); e (4) *imunohistoquímica tecidual* (em amostras obtidas por biópsia ou autópsia). Cumpre ressaltar que a negatividade desses testes não descarta o diagnóstico, o qual só poderá ser afastado em definitivo após demonstração da ausência de anticorpos IgM antidengue (sorologia negativa) a partir do sexto dia de doença.

Do **SEXTO DIA** em diante o diagnóstico deve ser feito por meio da *sorologia*, com pesquisa de anticorpos IgM antidengue pela técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Os anticorpos IgG antidengue, se positivos neste momento, refletem apenas contato prévio com o vírus, não sendo úteis para o diagnóstico do quadro de dengue aguda atual.

SAIBA MAIS...

Sensibilidade da pesquisa do antígeno NS1

O antígeno NS1 pode ser detectado no soro do paciente com dengue até o quinto dia de doença. O ideal é a sua realização dentro dos primeiros **três dias**, de preferência no mesmo dia de início da febre, já que a sensibilidade é decrescente com o tempo... Quando o paciente possui história prévia de dengue, a sensibilidade do NS1 diminui! Por causa da memória imunológica, a resposta de anticorpos que clareia o NS1 tende a ser mais precoce nesta situação. LOGO, A NEGATIVIDADE DO NS1 NÃO DESCARTA O DIAGNÓSTICO!

3. Classificação de Caso

As categorias operacionais atualmente adotadas pelo Ministério da Saúde e suas respectivas definições estão descritas a seguir. Vale dizer que a classificação final só pode ser feita de forma *retrospectiva*, após análise de todas as informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas do paciente.

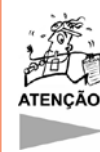
3.1 - CASO SUSPEITO DE DENGUE

Pessoa que vive em área com transmissão de dengue (ou presença de *Aedes aegypti*), ou que tenha viajado para esses locais nos últimos 14 dias, apresentando febre, com duração de dois a sete dias, e dois ou mais dos seguintes commemorativos:

- Náusea, vômitos;
- Exantema;
- Mialgias, artralgias;
- Cefaleia, dor retro-orbital;
- Petéquias;
- Prova do laço positiva;
- Leucopenia.

Em se tratando das crianças, pode-se considerar como caso suspeito de dengue qualquer quadro febril agudo, com dois a sete dias de duração, sem foco aparente de infecção, desde que o paciente viva ou tenha estado (nos últimos 14 dias) em área com transmissão da doença ou presença de *Aedes aegypti* (isto é, nas crianças não é necessário ter dois ou mais dos commemorativos citados, basta ter febre e contato recente com área de risco)...

A **prova do laço** deve ser feita em todos os casos suspeitos de dengue que não apresentam sangramentos espontâneos, e consiste na insuflação do manguito do esfigmomanômetro até o valor médio da pressão arterial aferida, de acordo com a fórmula $(PAS + PAD)/2$... Atenção aqui, pois não estamos falando da “pressão arterial média” ou “PAM”, cuja fórmula é $PAM = (PAS + 2PAD)/3$... Um quadrado com 2,5 cm de lado deve ser desenhado no antebraço do paciente, e observaremos o surgimento de petéquias ou equimoses dentro dele... No adulto o teste é realizado por até cinco minutos, mas na criança o tempo máximo é de três minutos. O surgimento de 20 ou mais petéquias no antebraço de um adulto, e 10 ou mais petéquias na criança, até o tempo máximo ou antes dele, define a positividade da “prova do laço”. A prova do laço pode ser *falso-negativa* em indivíduos obesos e nos casos de choque.



ATENÇÃO: todo caso suspeito de dengue deve ser notificado!!!

3.2 - CASO SUSPEITO DE DENGUE COM SINAIS DE ALARME

É todo caso suspeito de dengue que, no período da defervescência, desenvolve um ou mais sinais de alarme (ver **Tabela 1**).

3.3 - CASO SUSPEITO DE DENGUE GRAVE

É todo caso suspeito de dengue que apresenta um ou mais dos seguintes:

- Choque “compensado” ou “descompensado”, conforme os critérios estabelecidos na **Tabela 2**;
- Sangramento “grave”, segundo avaliação do médico (por exemplo: hematêmese, melena, metrorragia vultuosa e hemorragia intracraniana são exemplos claros de sangramento “grave”);
- Lesão grave de órgãos específicos, como dano hepático importante (ALT ou AST > 1.000 U/l), acometimento do SNC (alterações do nível de consciência), do coração (miocardite) etc.

3.4 - CASO CONFIRMADO

É todo caso suspeito de dengue para o qual foi feita a confirmação laboratorial da infecção.

Em situação de epidemia, os primeiros casos devem obrigatoriamente ser confirmados por exames laboratoriais, porém os casos subsequentes podem ser confirmados sem a realização de exames específicos, somente por critérios clinicoepidemiológicos.

Todo caso de dengue grave idealmente deve ser confirmado por exames laboratoriais específicos, independente da situação epidêmica. Na impossibilidade de realizar tais exames, pode-se assumir a confirmação por critérios clinicoepidemiológicos desde que haja vínculo com outro caso confirmado laboratorialmente.

3.5 - CASO DESCARTADO

É todo caso inicialmente suspeito de dengue que possui um ou mais dos seguintes:

- Exames laboratoriais negativos (desde que a coleta tenha sido feita no período adequado);
- Confirmação laboratorial de outra doença;
- Ausência de exames laboratoriais, porém, investigação clínica e epidemiológica sugestiva de outra doença.

T RATAMENTO

Não há uma droga específica contra o vírus da dengue! O *balapiravir* (um inibidor de RNA-polimerase viral que parecia “promissor” em modelos experimentais) não demonstrou benefícios reais num ensaio clínico controlado e randomizado em humanos.

Assim, a terapia se baseia no alívio sintomático (analgésicos, antitérmicos, antieméticos e antipruriginosos), com ênfase na **hidratação** (*oral* nos casos brandos, *intravenosa* nos casos graves).

Nunca é demais repetir: os salicilatos (AAS) e demais AINEs estão contraindicados na suspeita de dengue, pelo risco de sangramento (inibição plaquetária)! E por mais “benigno” que o quadro pareça no início, entre o terceiro e o sétimo dia (quando a febre costuma ceder) pode sobrevir a **síndrome do extravasamento plasmático**, que tem nos *sinais de alarme* sua primeira manifestação clínica. Por este motivo, recomenda-se que todos os pacientes sejam reavaliados no período da defervescência, com foco na busca pelos sinais de alarme...

Muitas vezes é impossível, num primeiro momento, distinguir a dengue de seus diagnósticos diferenciais (ex.: zika e chikungunya, que têm causado epidemias concomitantes à dengue em nosso meio). Recomenda-se, nesta situação, que tais casos sejam conduzidos como uma suspeita de dengue, uma vez que esta última apresenta maior potencial de morbimortalidade...

Enfim, o tratamento da dengue em si é feito por meio da chamada **abordagem clinicoevolutiva**. Com ela dividimos os pacientes com sus-

peita da doença em quatro grupos de risco, de acordo com as informações colhidas pela anamnese e exame físico. Essa *estratificação de risco* deve ser dinâmica e contínua, tendo em mente que o paciente pode passar de um grupo para outro em questão de poucas horas... Assim, podemos tomar a conduta mais acertada mesmo sem confirmação diagnóstica, visando evitar a rápida deterioração clínica. Se todos os médicos seguissem à risca este protocolo, estima-se que a letalidade da dengue poderia ser anulada! Leia atentamente o atual algoritmo terapêutico do Ministério da Saúde. A seguir estudaremos cada um dos grupos de risco, entendendo sua caracterização e as respectivas condutas preconizadas.

GRUPO A

Definição: Caso suspeito de dengue + ausência de sinais de alarme + ausência de sangramentos espontâneos ou induzidos (prova do laço negativa). O paciente também não deve ser portador de comorbidades crônicas importantes, assim como não deve possuir condições clínicas especiais ou risco social (ver adiante em “Grupo B”).

Conduta Diagnóstica: Exames específicos para a confirmação diagnóstica de dengue são obrigatórios apenas em situações não epidêmicas. No contexto de uma epidemia o diagnóstico pode ser feito em bases clinicoepidemiológicas. O *hemograma* e outros exames não específicos podem ser realizados a critério médico, mas não são obrigatórios.

Tratamento: Em regime ambulatorial, com **hidratação oral**. Para os adultos, prescrever um volume total de **60 ml/kg/dia**, sendo 1/3 com solução salina (Soro de Reidratação Oral – SRO) e os 2/3 restantes com líquidos caseiros (água, sucos, chás etc.). Um terço do volume total deve ser ofertado logo no início do tratamento... O paciente deve receber por escrito a prescrição de líquidos, de modo que não haja dúvida, por exemplo:

ADULTO de 70 kg (60 ml/kg/dia = 4.2 L/dia)

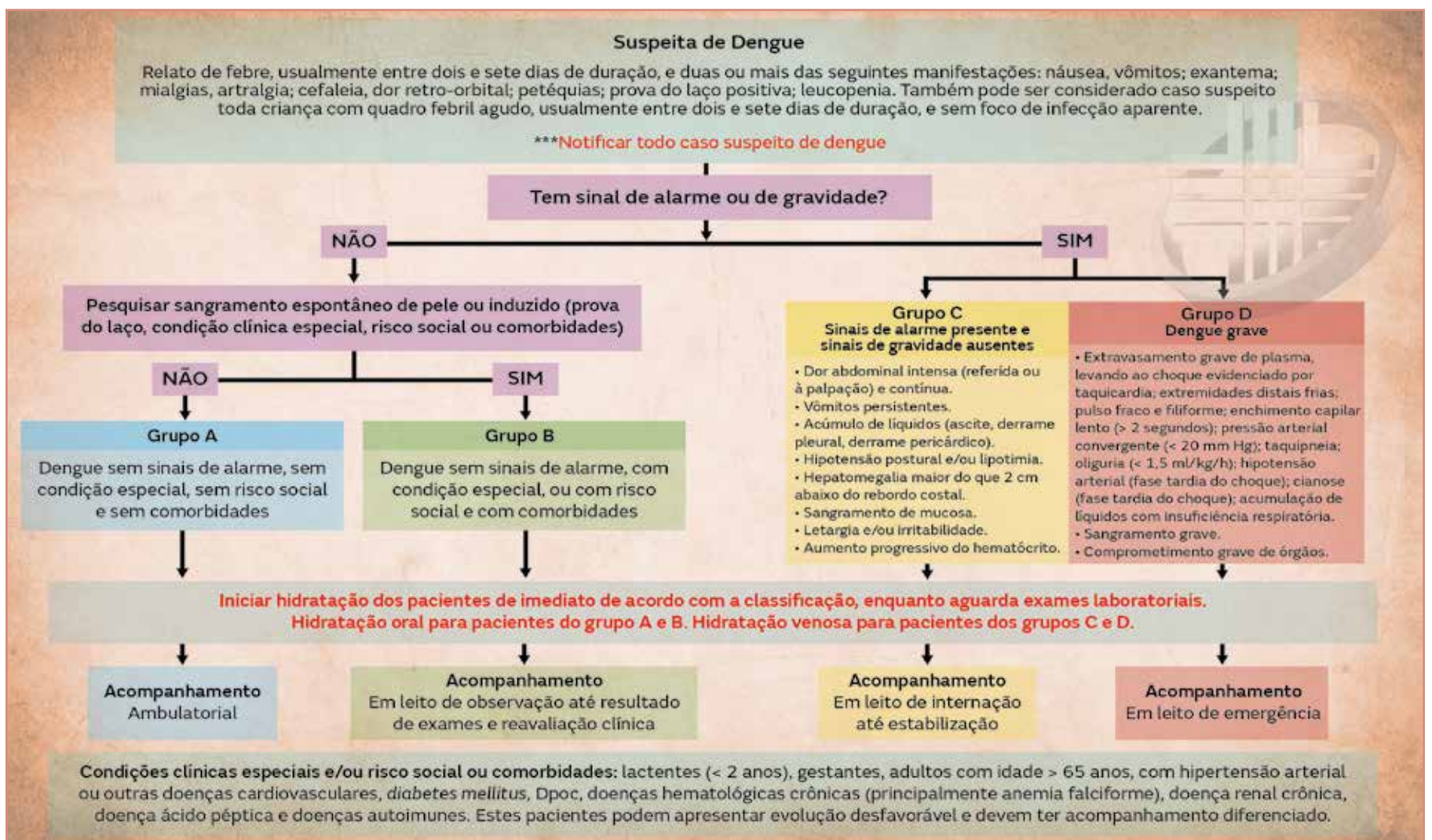
Primeiras 4-6h do atendimento = 1,4 litros.

Distribuir no restante do dia = 2,8 litros.

Manter a hidratação durante todo o período febril e por 24-48h após a defervescência.

Para as crianças com idade < 13 anos, o volume a ser ofertado obedece à *regra de Holliday-Segar* acrescido da reposição de possíveis perdas de 3%. Tal qual no adulto, um terço deste volume é dado na forma de SRO, e os 2/3 restantes com líquidos caseiros. Um terço do volume total também deve ser dado logo no início do tratamento... Observe o esquema a seguir:

- Crianças até 10 kg = 130 ml/kg/dia;
- Crianças de 10-20 kg = 100 ml/kg/dia;
- Crianças > 20 kg = 80 ml/kg/dia.



Como vimos, é muito importante que os pacientes/cuidadores sejam orientados em relação aos sinais de alarme... O surgimento de algum desses sinais deve motivar a procura imediata pelo serviço de emergência. Caso isso não aconteça, de qualquer forma o paciente deve voltar para uma reavaliação *no dia em que a febre desaparecer*. Caso isso não aconteça, recomenda-se que ele seja reavaliado após cinco dias.

GRUPO B

Definição: Caso suspeito de dengue + ausência de sinais de alarme + **PRESENÇA de sangramentos espontâneos** (ex.: petéquias, equimoses) **ou induzidos** (prova do laço positiva). Também entram neste grupo os portadores de **comorbidades crônicas** (HAS, DM, DPOC, IRC, doenças hematológicas – como anemia falciforme ou púrpura –, doença péptica gastroduodenal, hepatopatias e doenças autoimunes) ou **condições clínicas especiais** (idade < 2 anos ou > 65 anos, gestantes) ou **risco social**.

Conduta Diagnóstica: Exames específicos para a confirmação diagnóstica de dengue são obrigatórios apenas em situações não epidêmicas. No contexto de uma epidemia o diagnóstico pode ser feito em bases clinicoepidemiológicas. O *Hemograma*, no entanto, é obrigatório para todos os pacientes do grupo B, a fim de avaliar **hemoconcentração**. A liberação do resultado deve ser feita em **2h** (no máximo 4h). O paciente deve aguardar o resultado na unidade de atendimento... Outros exames podem ser solicitados a critério médico.

Tratamento: Como já dito, o paciente deve ser observado na unidade de atendimento até o re-

sultado do hemograma, e enquanto isso ele recebe hidratação oral, conforme as recomendações do grupo A. Se o hematócrito for normal, manter a prescrição e tratar o paciente em regime ambulatorial, reavaliando-o **DIARIAMENTE**, por até 48h após o desaparecimento da febre (fornecer “Cartão de Acompanhamento da Dengue”). Se o hematócrito estiver aumentado, isso constitui sinal de alarme (hemoconcentração), devendo-se manter o paciente internado e conduzir como **GRUPO C** (ver adiante). Observe a **Tabela 5**.

GRUPO C

Definição: Caso suspeito de dengue + **PRESENÇA de algum sinal de alarme** (rever **Tabela 1**).

Conduta Diagnóstica: Exames específicos obrigatórios **SEMPRE**. Alguns exames inespecíficos além do hemograma também são obrigatórios para todos os pacientes do grupo C (**Tabela 6**). Outros exames laboratoriais (ex.: glicose, gasometria arterial, eletrólitos, ecocardiograma) podem ser solicitados conforme indicação médica.

Tab. 6

Exames Inespecíficos Obrigatórios para os GRUPOS C e D	
• Hemograma.	
• Aminotransferases.	
• Albumina sérica.	
• RX de tórax (PA, perfil e incidência de Laull)	*
• USG de abdome*	

*Avaliar presença de derrame cavitário.

Tab. 5

Valores de Referência do Hematócrito				
IDADE	Cordão Umbilical	1º dia	3º dia	15 dias
Ht	54% ± 10	58% ± 10	56% ± 10	52% ± 8
IDADE	3 meses	6 meses	1-2 anos	5 anos
Ht	37% ± 4	35% ± 4	36% ± 4	37% ± 4
IDADE	10 anos	adultos H	adultos M	> 70 anos H e M
Ht	40% ± 4	46% ± 7	42% ± 6	41% ± 6

Tratamento: Todos os pacientes do grupo C devem iniciar reposição volêmica intravenosa *imediate*, onde quer que estejam. Observe, adiante, a descrição da estratégia terapêutica.

TRATAMENTO DO GRUPO C

FASE DE EXPANSÃO (20 ml/kg em 2h, infusão gradual).

- 1ª hora do atendimento = ministrar soro fisiológico 10 ml/kg/h.
- Reavaliação clínica após esta etapa.
- 2ª hora do atendimento = manter soro fisiológico 10 ml/kg/h.
- O hematócrito deve estar disponível ao término da segunda etapa. Avaliar:
 - Ausência de melhora do hematócrito e/ou dos sinais hemodinâmicos = repetir a fase de expansão até 3x;
 - Se após três repetições não houver melhora = conduzir como grupo D;
 - Melhora do hematócrito e dos sinais hemodinâmicos = iniciar fase de manutenção.

FASE DE MANUTENÇÃO

1ª etapa = 25 ml/kg em 6h. Se houver melhora iniciar a 2ª etapa.
2ª etapa = 25 ml/kg em 8h (sendo 1/3 com SF 0,9% e 2/3 com SG 5%).

- Se houver piora clínica e/ou laboratorial a qualquer momento, conduzir como grupo D.

O paciente deve permanecer internado até estabilização (no mínimo por 48h). Após preencher critérios de alta (ver adiante), o retorno para avaliação clínica e laboratorial segue orientação conforme grupo B.

Tab. 7

Sinais de Choque

- Taquicardia.
- Extremidades frias.
- Pulso fraco e filiforme.
- Enchimento capilar > 2 segundos.
- PA convergente (< 20 mmHg).
- Taquipneia.
- Oligúria (< 1,5 ml/kg/h).
- Hipotensão arterial e/ou cianose (fase tardia do choque).

GRUPO D

Definição: Caso suspeito de dengue + **PRESENÇA DE SINAIS DE CHOQUE, SANGRAMENTO GRAVE OU DISFUNÇÃO GRAVE DE ÓRGÃOS**. A Tabela 7 nos ajuda a lembrar os sinais de choque...

Conduta Diagnóstica: Exames específicos obrigatórios SEMPRE. Alguns exames inespecíficos além do hemograma também são obrigatórios para todos os pacientes do grupo D (ver Tabela 6). Outros exames laboratoriais (ex.: glicose, gasometria arterial, eletrólitos, ecocardiograma) podem ser solicitados conforme indicação médica.

Tratamento: O paciente deve permanecer internado, de preferência em leito de **terapia intensiva**, até a estabilização clínica (no mínimo 48h). A seguir, uma descrição do esquema de reposição volêmica recomendado.

TRATAMENTO DO GRUPO D (Adultos e Crianças)

FASE DE EXPANSÃO RÁPIDA: SF 0,9% ou Ringer lactato **20 ml/kg em até 20min**.

- Se não houver melhora clínica, repetir a fase de expansão rápida até 3x.
- Reavaliação clínica a cada 15-30min, hematócrito em 2h.
- Se houver melhora clínica e laboratorial = **CONDUZIR COMO GRUPO C** (iniciar pela fase de expansão daquele grupo e, posteriormente, manutenção, conforme a resposta clínica e laboratorial).
- Se não houver melhora clínica após três etapas de expansão rápida, avaliar hemoconcentração:
 - HEMATÓCRITO EM ASCENSÃO E CHOQUE = infundir **albumina 0,5-1 g/kg** ou **coloides sintéticos 10 ml/kg/h**;
 - HEMATÓCRITO EM QUEDA E CHOQUE = investigar hemorragias e coagulopatia de consumo;
 - Se hemorragia = transfundir **concentrado de hemácias (10-15 ml/kg/dia)**.
 - Avaliar CIVD (dosar TAP, PTTa, plaquetas, fibrinogênio e PDF).
 - Ministrar conforme necessidade: **plasma fresco congelado (10 ml/kg), vitamina K e crioprecipitado (1 U para cada 5-10 kg de peso)**.
 - Considerar **transfusão de plaquetas** se: sangramento persistente não controlado, depois de corrigidos os distúrbios da coagulação e o choque, na presença de plaquetopenia.
- HEMATÓCRITO EM QUEDA SEM HEMORRAGIA OU COAGULOPATIA DE CONSUMO.
 - Hemodinâmica instável = provável ICC.
 - Reduzir infusão de líquidos, ministrar diuréticos e inotrópicos.
 - Hemodinâmica estável = melhora clínica.

Indicações para internação hospitalar – Qualquer uma das listadas abaixo –	Critérios para alta hospitalar – É necessário ter todos os critérios a seguir
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de sinais de alarme, choque, sangramento grave ou disfunção grave de órgão. • Recusa na ingestão de alimentos e líquidos. • Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade. • Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde. • Comorbidades descompensadas como <i>diabetes mellitus</i>, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de cumarínicos, crise asmática etc. • Outras situações a critério médico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de febre durante 48 horas, sem uso de terapia antitérmica. • Melhora visível do quadro clínico. • Hematócrito normal e estável por 24 horas. • Plaquetas em ascensão e acima de 50.000/mm³. • Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.

PROFILAXIA

- Controle Vetorial

A principal medida para quebrar a cadeia de transmissão da dengue é o *controle de seu mosquito transmissor*, que no Brasil é o *Aedes aegypti*. Este controle deve ser feito por ações individuais e coletivas, fomentadas pelos governos. **As medidas individuais são as mais importantes**, e consistem na erradicação dos criadouros peridomiciliares do vetor (qualquer coleção de água parada ou objeto que possa coletar água da chuva). A educação de toda a população, por agentes de saúde e através dos meios de comunicação, é essencial.

A implantação do Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* resultou num fortalecimento das ações de combate ao vetor, com significativo aumento dos recursos utilizados nessa atividade, mas ainda com as ações de prevenção centradas quase que exclusivamente no uso de inseticidas ambientais (UBV ou *Ultrabaixo Volume*). Tal estratégia, comum aos programas de controle de doenças transmitidas por vetor em todo o mundo, conquanto importante, mostrou-se absolutamente incapaz de, sozinha, responder à complexidade epidemiológica de uma doença como a dengue!

SAIBA MAIS... Perspectivas Futuras

Duas estratégias estão sendo atualmente estudadas para tentar melhorar o controle do vetor: (1) introdução de cepas geneticamente modificadas do *A. aegypti* macho, capazes de esterilizar as fêmeas do mosquito; (2) introdução da bactéria intracelular *Wolbachia* na população de mosquitos. Este micro-organismo torna o *A. aegypti* resistente à infecção pelo vírus da dengue...

- Vacinação

Recentemente, uma vacina contra a dengue foi licenciada para uso clínico em alguns países, incluindo o Brasil (ainda não disponível na rede pública). Trata-se da **Dengvaxia®**, uma vacina de vírus vivo recombinante atenuado que confere proteção contra os quatro sorotipos conhecidos do vírus da dengue... O vírus utilizado na

vacina na realidade é uma cepa enfraquecida do vírus da febre amarela (cepa 17D), a qual é geneticamente modificada para expressar antígenos de todos os sorotipos do DENV. A vacina está indicada para pacientes com idade entre **9 e 45 anos**, e seu esquema posológico consiste de três doses subcutâneas, com intervalo de seis meses entre cada dose (**0, 6 e 12 meses**). História prévia de dengue no paciente não inviabiliza a aplicação da vacina... No entanto, por se tratar de uma vacina de vírus vivo, ela é **CONTRAINDICADA** em grávidas e imunodeprimidos. Fenilcetonúricos também devem evitá-la, pois contém fenilalanina em sua formulação.

Considera-se que a pessoa estará devidamente imunizada somente após o esquema de três doses estar completo (ou seja, um ano após tomar a primeira dose). Nestes casos, a eficácia em evitar um episódio clínico de dengue gira em torno de **60%**. Contudo, mesmo quando não evita por completo a doença, a vacina promove uma expressiva redução na frequência de formas graves, da ordem de **80-95%**, sendo este, na realidade, seu grande “atrativo”.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.* – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 58 p.: il.
2. Simmons CP et al. *Dengue.* *N Engl J Med* 2012; 366:1423-32.
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment,* 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica.* 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria.* 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.



Cap. 4

FEBRE AMARELA

FEBRE AMARELA



INTRODUÇÃO e EPIDEMIOLOGIA

A febre amarela é uma doença febril aguda causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, denominado **vírus amarelo**. O agente é transmitido ao homem por mosquitos vetores, portanto, assim como a dengue, é também uma “arbovirose”. O vírus da febre amarela é composto por RNA de filamento único, envelopado, medindo 40-50 nm.

A doença possui dois ciclos distintos: **urbano** e **silvestre**. No ciclo urbano, a infecção é transmitida de pessoa a pessoa pelo mosquito *Aedes aegypti* – o mesmo que transmite a dengue. A erradicação transitória do mosquito no início do século passado foi fruto de uma campanha iniciada por Oswaldo Cruz em 1903, que culminou com o desaparecimento do inseto por volta de 1955. Assim, a forma urbana da febre amarela foi completamente erradicada no Brasil, sendo o último caso registrado em **1942** no Estado do Acre. Antes desta histórica data, a febre amarela urbana dizimava milhares de vidas em nosso meio... A título de exemplo, no Rio de Janeiro, entre 1850 a 1902, o número de óbitos acumulados pela doença foi de 58.063, numa época em que a população da cidade era de apenas 166 mil habitantes. Atualmente, o território brasileiro foi maciçamente reinfestado pelo *A. aegypti*, porém, a febre amarela permanece restrita ao ciclo silvestre.

O ciclo silvestre – impossível de ser controlado – é mantido por mosquitos do gênero *Haemagogus*, que transmitem a doença para macacos, o principal reservatório. Tais mosquitos habitam a copa das árvores, mas podem eventualmente ser encontrados no solo da mata. Sua atividade hematofágica se dá durante o dia, entre 10-14h, momento de maior intensidade dos raios solares. O homem entra no ciclo como

hospedeiro “acidental”, ao penetrar em zonas de mata nas áreas endêmicas – **FIGURA 1**. Podemos considerar a febre amarela atualmente como uma autêntica zoonose.

A febre amarela é uma doença de **notificação compulsória imediata**, isto é, casos suspeitos ou confirmados devem ser notificados **em até 24h**.

QUADRO CLÍNICO

Após um período de incubação que varia de **3-6 dias**, surgem abruptamente febre alta (39°-40°C), cefaleia e mialgias, com poucos sinais clínicos como injeção conjuntival, rubor facial e bradicardia relativa (**sinal de Faget**). A febre amarela é a doença mais característica do aparecimento deste sinal. Na maioria dos pacientes a doença resolve-se de forma espontânea em dois a três dias. Alguns pacientes podem desenvolver formas moderadas de doença, apresentando, além da síndrome febril, icterícia, sangramento leve (ex.: epistaxe) e albuminúria no EAS.

No entanto, cerca de **10%** de indivíduos acometidos desenvolverão a forma grave da febre amarela, com uma letalidade absurda de **20-50%**. O período inicial descrito acima, com duração de 3-4 dias, corresponde à viremia, sendo denominado **período de infecção**. A ele segue-se uma breve melhora da febre (12-24h), com seu posterior recrudescimento. Esse momento dá início ao **período de intoxicação**, quando aparecem os anticorpos. Desta vez, a febre vem acompanhada de **manifestações hemorrágicas** como gengivorragia, epistaxe, **hematêmese** em “borra de café” (“vômito negro”) e hemorragias petequiais e purpúri-

cas. O envolvimento hepático extenso (por necrose) determina o surgimento de **icterícia** e elevação importante das **aminotransferases**, principalmente a TGO ou AST (valores superiores a 1.000 UI/L). A insuficiência hepática pode ter evolução adversa. A lesão hepática vem do efeito direto do vírus, que possui caráter hepatotrópico e citopático. Resultados de autópsia revelam infiltração gordurosa e extensa necrose médio-zonal. As manifestações hemorrágicas são ocasionadas por disfunção plaquetária e endotelial, Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e diminuição da síntese de fatores de coagulação pelo fígado. A proteinúria (**albuminúria**), que aparece desde o início, e a necrose tubular aguda com elevação de escórias caracterizam o comprometimento renal. Uma miocardite pode ocorrer e se manifesta por arritmias e baixo débito. O paciente morre em estado de choque, insuficiência hepática e CIVD. O óbito costuma ocorrer entre o 7º e 10º dia de doença.

Laboratório Inespecífico

- **Hematologia:** hemograma com *leucopenia* e *neutropenia*, plaquetopenia, anemia (sangramentos), aumento de produtos de degradação da fibrina e *VHS aproximando-se de zero* – dado característico da doença!
- **Provas de função hepática:** aminotransferases elevadas (acima de 1.000 UI/L), fosfatase alcalina pouco elevada ou normal, bilirrubinas elevadas à custa da fração direta (variando de 2 a 10 mg/dl) e prolongamento do tempo de protrombina.
- **EAS:** albuminúria de 300 a 500 mg.

DIAGNÓSTICO

Até o 5º dia do início dos sintomas, deve-se coletar sangue para isolamento viral em cultura de células e detecção do genoma viral através da técnica de PCR em tempo real.

Do 6º dia em diante, realiza-se sorologia para detecção de IgM (MAC-ELISA) e/ou IgG (nesse caso coletam-se amostras pareadas visando demonstrar a “soroconversão”, isto é, o aumento nos títulos de anticorpos > 4x entre uma dosagem e outra).

Tecidos coletados por biópsia ou necropsia também podem ser analisados para fins de diagnóstico, permitindo isolamento viral, PCR em tempo real e pesquisa de antígenos por imuno-histoquímica.

T RATAMENTO

O tratamento é de suporte. Devemos repor volume com solução cristalóide de acordo com parâmetros hemodinâmicos, iniciamos vitamina K para a correção da hipoprotrombinemia e, em casos de evolução para insuficiência renal, a diálise encontra-se indicada. Casos gra-

ves devem ser conduzidos em ambiente de terapia intensiva.

PROFILAXIA

1. Vacina Antiamarílica

A vacinação é o principal método preventivo contra todas as formas da doença. A vacina é altamente imunogênica, sendo eficaz em 95% dos casos, a partir de dez dias de sua aplicação. Trata-se de vacina de vírus atenuado (vivo), chamada YF-17DD. As reações adversas ocorrem em 10% dos casos, mas são geralmente discretas, exceto em idosos (> 60 anos) e imunodeprimidos, onde o risco de **doença viscerotrópica vacinal** é grande (nesta condição o próprio vírus atenuado consegue provocar doença multiorgânica, acarretando elevada letalidade). **Todos os residentes e visitantes em áreas de potencial transmissão devem receber a vacina.**

Em 2017, o Ministério da Saúde atualizou suas recomendações para a vacinação contra a febre amarela... Agora, excetuando as *populações indígenas*, as demais pessoas devem receber apenas UMA DOSE da vacina! Esta recomendação está em consonância com o preconizado pela OMS, conforme o Regulamento Sanitário Internacional (RSI).

Pelo calendário vacinal básico, nas Áreas Com Recomendação de Vacina (ACRV), essa dose deve ser feita aos **9 meses de idade**. A vacina contra a febre amarela não deve ser dada ao mesmo tempo que as vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou tetra viral (tríplice + varicela): é preciso um intervalo mínimo de 30 dias entre uma vacina e outra (motivo: existem evidências de menor imunogenicidade da vacina contra a FA se a mesma for feita junto com as referidas vacinas)... As demais vacinas do calendário vacinal básico **PODEM** ser feitas ao mesmo tempo que a vacina contra a febre amarela!

Pessoas com mais de nove meses de idade que não tiverem sido vacinadas podem receber dose única da vacina a qualquer momento, na ausência de contraindicações (ex.: imunodepressão grave, anafilaxia ao ovo de galinha).

Pessoas com mais de 60 anos de idade **PODEM** receber a vacina de forma *individualizada*, a critério clínico... Como vimos, o risco de complicações vacinais graves é maior nesta faixa etária, porém, esse risco varia em função da existência de comorbidades e do estado geral de saúde. Em situações de surto, por exemplo, pode-se autorizar a vacinação de pacientes idosos considerados hígidos, principalmente se o risco de adquirir a doença for maior que o risco de complicações vacinais (residência próxima a local com circulação viral confirmada).

Gestantes e nutrizas também só devem ser vacinadas em situação de elevado risco de aquisição da doença, como na ocorrência de casos confir-

mados em humanos, macacos ou vetores próximos ao local de residência. Em se tratando de nutrizes, a amamentação deve ser *temporariamente* suspensa nos dez dias subsequentes ao recebimento da vacina, pois o vírus vacinal passa pelo leite materno e a vacina é contraindicada em crianças com menos de seis meses de idade.

Para as populações indígenas, o calendário vacinal do Ministério da Saúde é diferente, e neste caso indica-se REFORÇO vacinal: (1) crianças vacinadas aos 9 meses recebem reforço aos 4 anos de idade; (2) pessoas que se vacinaram após a idade de 5 anos devem receber uma dose de reforço após 10 anos da primeira dose.

2. Controle dos Vetores

Não há como controlar o *Haemagogus* do ciclo silvestre, mas o *Aedes aegypti* pode ser erradicado das cidades e arredores, um objetivo fundamental para o Ministério de Saúde atualmente, para que se possa evitar o retorno da febre amarela urbana – uma doença bem pior do que a própria dengue.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Orientação para Profissionais de Saúde sobre Febre Amarela Silvestre. Brasília/DF – Janeiro/2017.
 2. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
 3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 4. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
-



Cap. 5

CALAZAR

LEISHMANIOSE VISCERAL -CALAZAR-

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral ganhou o nome de *kala-azar*, palavra de origem hindu que significa “febre negra”, devido ao escurecimento característico da pele, descrito na Índia. Apesar de tal característica não acompanhar a doença em outras regiões do mundo como o Brasil, o nome calazar ficou consagrado e se transformou em sinonímia.

1. Definição e Etiologia

O que é calazar? Trata-se da forma sistêmica da infecção causada por uma das três subespécies do complexo *Leishmania donovani* – protozoários flagelados (da classe *Mastigophora*) que pertencem à ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae* (a mesma do *Trypanosoma cruzi*, agente da doença de Chagas). A doença é transmitida por mosquitos flebotomíneos – ver adiante – que se contaminam com o protozoário ao picar o homem ou outros mamíferos infectados. A principal característica do gênero *Leishmania* é o dimorfismo, isto é, presença de duas formas evolutivas: (1) **amastigota** – forma aflagelada, arredondada, parasito intracelular obrigatório; (2) **promastigota** – forma flagelada, alongada e móvel – **FIGURA 1**. Os protozoários do gênero *Leishmania sp.* se reproduzem de maneira assexuada, por divisão binária. A forma amastigota se reproduz no citoplasma dos macrófagos/monócitos do hospedeiro, ao passo que a forma promastigota se reproduz no intestino do inseto vetor.

2. Epidemiologia

O calazar é uma doença endêmica em 88 países da região tropical e subtropical do Globo, tanto no “Velho Mundo” (África, Ásia e Europa) como no “Novo Mundo” (América Latina).

Segundo dados da OMS, existem cerca de 360 milhões de pessoas sob risco, ocorrendo cerca de 1-2 milhões de novos casos por ano. A maior parte é registrada na Índia, Bangladesh, Sudão e **Brasil** – países que, juntos, respondem por **90%** da “carga global” da doença.

Na América Latina, o Brasil representa 90% de todos os casos! São cerca de 3.400 por ano. Minas Gerais e os estados da **região Nordeste** são os maiores responsáveis, especialmente Bahia, Ceará, Piauí e Maranhão. Outros estados contribuem com uma pequena parcela dos casos: Roraima, Mato Grosso, Goiás, Tocantins e Rio de Janeiro (Baixada Fluminense). No Brasil, a doença predomina no meio “periurbano”, isto é, regiões periféricas das cidades, na medida em que elas “avançam” sobre zonas rurais ou de mata virgem.

O agente etiológico do calazar brasileiro (bem como de outros países da América Latina) é a *Leishmania chagasi*. A espécie *Leishmania donovani* é o agente do calazar indiano, chinês e africano (Sudão, Quênia, Etiópia), enquanto que a *Leishmania infantum* é a responsável pelo calazar dos países do Mediterrâneo (incluindo o Norte da África e os países europeus mediterrâneos – Portugal, Espanha, Itália, Grécia).

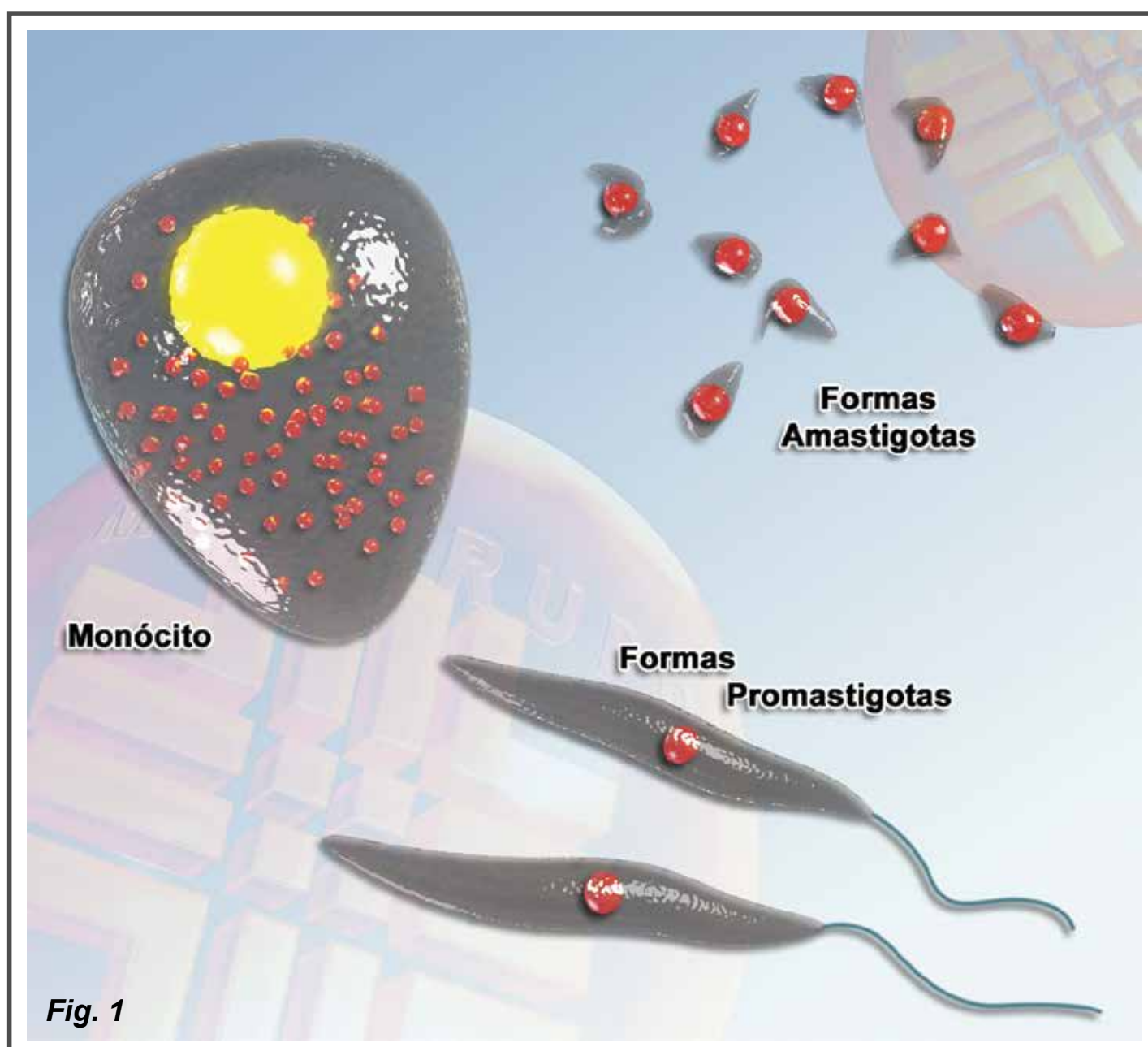


Fig. 1



Complexo <i>Leishmania donovani</i>	<i>Leishmania chagasi</i> – América Latina.
	<i>Leishmania donovani</i> – Índia, China, Iraque, Leste da África.
	<i>Leishmania infantum</i> – Norte da África, Europa Mediterrânea.

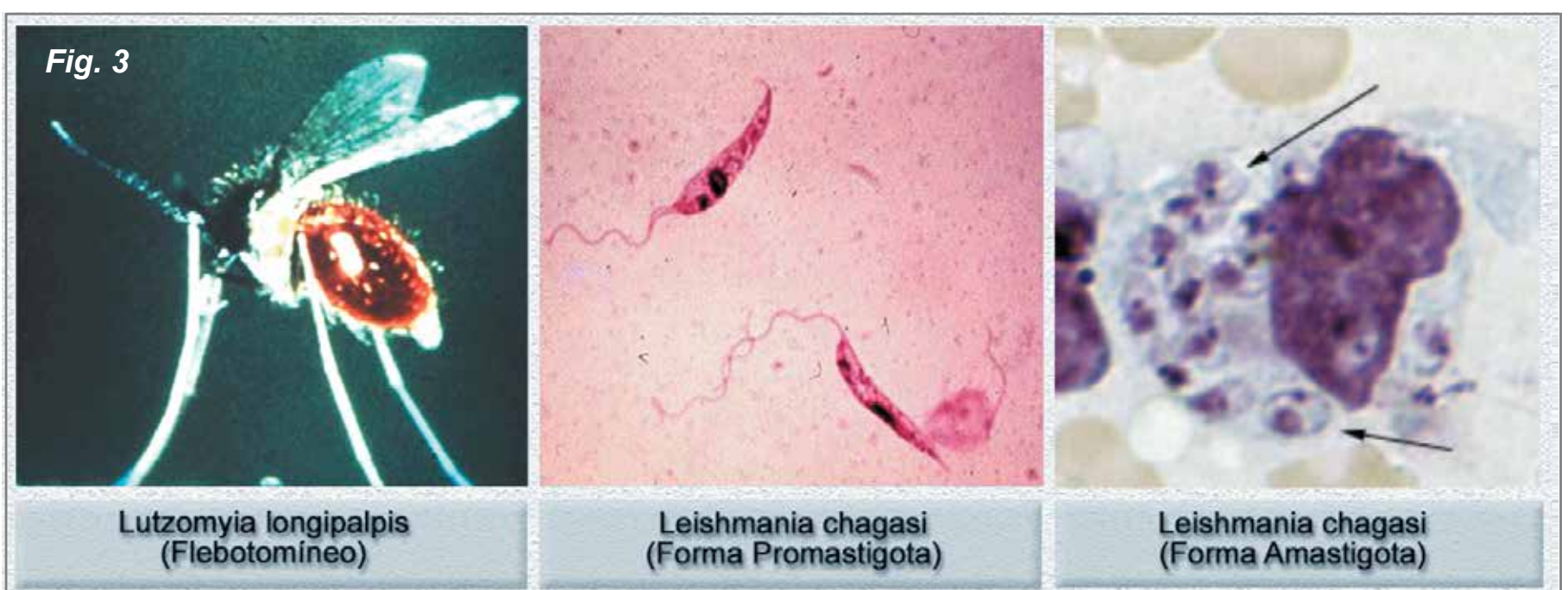


CICLO EVOLUTIVO E TRANSMISSÃO

Não só o calazar (leishmaniose visceral), mas qualquer tipo de leishmaniose (incluindo a tegumentar) tem o mesmo ciclo evolutivo. A doença é transmitida pela picada de um mosquito flebotomíneo. No Brasil, a principal espécie transmissora é o *Lutzomyia longipalpis* – FIGURA 3. Este mosquito é encontrado em várias regiões do país, sendo conhecido popularmente como mosquito-palha, birigui ou tatuquira. As fêmeas do flebotomíneo têm hábito hematófago, alimentando-se no crepúsculo ou durante a noite. Abrigam-se em tocas de animais silvestres, buracos de árvores e invadem o domicílio, concentrando-se nas fendas de paredes. Esta espécie é antropozofílica, ou seja, alimenta-se tanto do sangue humano como de outros mamíferos. Uma outra espécie de mosquito transmissor, encontrado no estado de Mato Grosso do Sul, é o *Lutzomyia cruzi*.

Em nosso meio, os **cães** são os principais reservatórios da leishmaniose – FIGURA 4, seguidos pela raposa (*Lucalopex vetulus*). Infectados pela *Leishmania chagasi*, estes animais podem permanecer assintomáticos ou desenvolver uma doença debilitante.

O mosquito transmissor contém as formas **promastigotas** infectantes (metacíclicas) da *L. chagasi* em seu aparelho digestivo. Durante o repasto sanguíneo, este material é regurgitado, permitindo a inoculação dos parasitas na derme do hospedeiro. Neste local, são internalizados por macrófagos locais, após ligarem-se a receptores específicos. No interior do vacúolo fagocítico, as formas promastigotas perdem o flagelo, transformando-se em formas **amastigotas**. Estas se proliferam por divisão binária, gerando múltiplos protozoários que se acumulam no citoplasma do macrófago provocando o rompimento da célula. Ao serem liberados no meio extracelular, infectam novos macrófagos ou monócitos. No interior destas células, o protozoário caminha pela corrente sanguínea, alcançando órgãos do sistema reticuloendotelial, como fígado, baço e medula óssea, onde encontram novos macrófagos, mantendo um ciclo proliferativo celular. Ao picar o homem ou animal infectado, o flebotomíneo ingere monócitos contendo formas



amastigotas ativas, que são libertadas no intestino do inseto. Aí encontram um meio propício para evoluírem até a forma promastigota metacíclica, invadindo retrogradamente o aparelho digestivo proximal (estômago, esôfago e faringe) do mosquito. Nesse momento, cerca de cinco dias após ter adquirido o parasita, o mosquito já pode transmiti-lo para um novo hospedeiro.

QUADRO CLÍNICO

1. Resposta Imunológica: Infecção x Doença

Nem todo paciente que se infecta pela *Leishmania* adoece... Aliás, isso só acontece numa minoria dos casos! Estudos feitos na Bahia e no Ceará mostraram que a cada 11-18 pessoas infectadas pela *L. chagasi* apenas uma desenvolve as manifestações da doença. A infecção assintomática pode ser diagnosticada através do teste intradérmico de Montenegro (“leishmanina”), que mede a memória imunológica adquirida após a exposição ao parasita (uma espécie de PPD). Em algumas localidades brasileiras, até 30% da população adulta apresenta uma resposta fortemente positiva ao teste, sem qualquer história prévia de sintomas compatíveis com calazar...

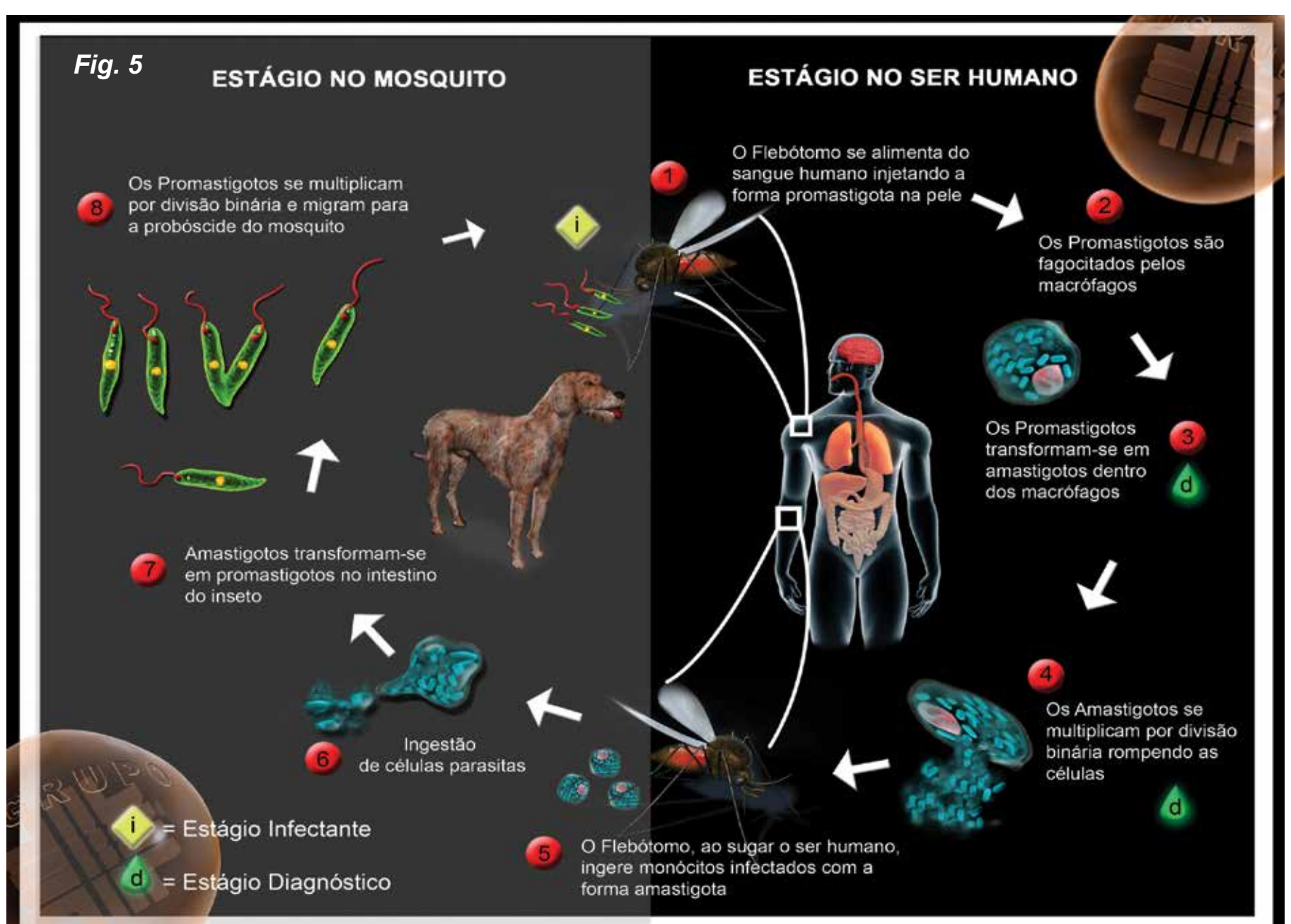
O tipo de resposta imune montada contra o parasita irá determinar as consequências da infecção. O surgimento de uma resposta dependente de **linfócitos Th1** (imunidade celular) geralmente é capaz de conter o processo infeccioso, determinando formas assintomáticas ou oligossintomáticas. Estes linfócitos – por intermédio de citocinas como IL-12, IFN-gama e TNF-alfa – ativam os macrófagos, o que aumenta sobremaneira seu poder microbicida levando à destruição das formas amastigotas intracelulares.

Por outro lado, em alguns pacientes o perfil de citocinas secretadas é diferente (ex.: maior secreção de *IL-10*, uma citocina que não estimula uma eliminação eficaz das formas amastigotas de *Leishmania*) e desse modo a resposta Th1 acaba sendo frustrada, permitindo a multiplicação desenfreada do parasita no interior dos macrófagos do sistema reticuloendotelial de órgãos como fígado, baço e medula óssea... Como resultado, teremos uma “hiperplasia reativa” desses tecidos, provocando acentuada hepatoesplenomegalia e ocupação medular com pancitopenia... A liberação de níveis elevados de citocinas pelos macrófagos parasitados explica a febre e a síndrome consumptiva, compondo o quadro clínico do calazar.

Outra consequência da proliferação parasitária é a exposição de uma grande quantidade de antígenos da *Leishmania* ao “braço” humoral do sistema imune, com hiperativação de linfócitos B produtores de anticorpos. No calazar, esta resposta costuma ser exagerada, determinando plasmocitose medular e **hipergamaglobulinemia policlonal**, dois importantes marcos laboratoriais da doença! Em alguns doentes, inclusive, a relação albumina/globulina do plasma torna-se invertida, assemelhando-se ao que acontece no mieloma múltiplo. Contudo, o aumento de globulinas no calazar – como dissemos – é *policlonal*, ao passo que no MM e em outras “discrasias plasmocitárias” este aumento é *monoclonal*.

2. Forma Oligossintomática

Nas áreas endêmicas, esta é a forma mais comum da doença. Os sinais e sintomas são inespecíficos e são constituídos por febrícula, tosse seca, adinamia, diarreia, sudorese e discreta hepatomegalia. Apesar de ser a forma mais comum de leishmaniose visceral, é muito pouco diagnosticada, dada a inespecificidade dos sintomas. O paciente costuma pensar que está



com uma “virose prolongada”... *Qual é a história natural dessa forma da doença?* Uma parte (cerca de 60-70%) evolui com resolução espontânea do quadro em 3-6 meses. O restante progride para o calazar clássico.

3. Forma Aguda

Esta forma de apresentação da leishmaniose visceral pode ser facilmente confundida com outras síndromes febris agudas que cursam com esplenomegalia (febre tifoide, malária, febre de Katayama da esquistossomose, doença de Chagas aguda, endocardite bacteriana etc). Manifesta-se frequentemente com febre alta, calafrios, diarreia (pode ser do tipo disenteria) e esplenomegalia até 5 cm do RCE. A tendência do hemograma é para a pancitopenia ($Hg < 10 \text{ g/dl}$, leucometria entre $2.000\text{-}4.000/\text{mm}^3$, plaquetometria $< 200.000/\text{mm}^3$); não há eosinofilia.

4. Forma Crônica – Calazar Clássico

Esta é forma mais importante e marcante. Predomina em **crianças < 10 anos** e em pacientes imunodeprimidos (ex.: Aids, transplantados). Seu curso é prolongado e insidioso, com um período de incubação médio de **3-8 meses**, mas podendo ser tão curto quanto dez dias ou tão longo quanto três anos... A febre pode ser persistente, com dois a três picos diários, em torno de $38\text{-}38,5^\circ\text{C}$, ou intermitente e irregular, com períodos de apirexia durando dias a semanas. Associado à febre, o paciente pode relatar tosse seca, mal-estar (um quadro muito semelhante a uma pneumonia atípica – “gripe ou resfriado que não passa”), astenia e sintomas gastrointestinais (anorexia, diarreia, disenteria, constipação). Com o progredir da doença, nota-se a típica perda ponderal que pode levar ao estado de caquexia.

O exame físico revela palidez cutaneomucosa, desnutrição, cabelos quebradiços, pele de coloração pardacenta ou de cera vermelha (nas Américas) ou escurecida (na Índia), abdome volumoso, por conta de uma hepatoesplenomegalia de grande monta – **FIGURA 6**. O baço costuma ser palpável a mais de 5 cm do RCE. Algumas vezes pode atingir a cicatriz umbilical e até mesmo repousar na crista ilíaca do lado oposto. O desconforto abdominal pode ser o primeiro sintoma a trazer o paciente ao médico.

À medida em que a doença progride, a pancitopenia torna-se grave, provocando complicações, como intensa astenia, dispneia e insuficiência cardíaca (anemia), infecções bacterianas e sepse (neutropenia) e epistaxe/gengivorragia (plaquetopenia). Se não tratado, o paciente evolui com infecções bacterianas fatais, principal causa de óbito nessa forma da doença.

O laboratório revela os seguintes achados: (1) pancitopenia em grau variado, explicada pela ocupação medular e pelo hiperesplenismo – hemoglobina $< 9 \text{ g/dl}$ (anemia normocítica normocrômica), leucometria $< 3.000/\text{mm}^3$ e plaquetometria $< 100.000/\text{mm}^3$; (2) VHS ele-

vado; (3) hipoalbuminemia + hipergamaglobulinemia policlonal – inversão da relação Alb/Glb; (4) discreta elevação das aminotransferases e raramente das bilirrubinas.



Fig. 6

Principais Características Clínicas do Calazar

- Febre + perda ponderal.
- Hepatoesplenomegalia de grande monta.
- Pancitopenia.
- Hipoalbuminemia + hipergamaglobulinemia.

5. Calazar na Infecção pelo HIV

A coinfeção leishmania-HIV tem sido relatada com frequência cada vez maior nos países da Europa Mediterrânea, como Itália, sul da França e Espanha. Um estudo mostrou que nessas regiões cerca de 70% dos casos de calazar em adultos estão associados à infecção pelo HIV.

No Brasil, diversos casos foram descritos recentemente desta importante associação. Como vimos, a leishmaniose visceral tem como principal mecanismo de defesa a resposta imune celular, dependente de linfócitos Th1 (CD4+), justamente aquela comprometida na infecção pelo HIV... Muitas vezes, o indivíduo já era infectado pela *Leishmania sp.*, mas manteve-se a vida toda assintomático, até que ao desenvolver a imunodepressão (neste caso, a queda dos linfócitos CD4+), a doença pode se manifestar, numa espécie de reativação do parasita. Outras vezes, o paciente HIV positivo foi recém-infectado pelo protozoário e, em vez de evoluir assintomático, desenvolve o calazar. Em cerca de 90% dos casos de calazar em pacientes HIV positivos, a contagem CD4 é inferior a $400/\text{mm}^3$ e, frequentemente, inferior a $200/\text{mm}^3$. Clinicamente, sinais e sintomas clássicos predominam: febre, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, porém, eventualmente a esplenomegalia pode não ocorrer. Linfadenomegalia está pre-

sente em 60% dos casos, e não é incomum uma evolução mais disseminada, com acometimento pulmonar, pleural, gastrointestinal, cutâneo e medular (aplasia de medula grave).

6. Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar (LDPC)

A *leishmaniose dérmica pós-calazar* é uma síndrome clínica que ocorre em 5-10% dos pacientes na Índia durante os 2-4 anos que se seguem após o tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. donovani* e em mais de 50% dos casos no Sudão nos primeiros seis meses pós-tratamento, sendo rara na América Latina e no Mediterrâneo, locais onde predomina a infecção pela *L. infantum/L. chagasi*.

Caracteriza-se pelo aparecimento de máculas hiper e hipopigmentadas, que progridem para pápulas, nódulos e verrugas, encontradas no tronco, face, extremidades, mucosa oral e, ocasionalmente, na região genital. A LDPC é mais comumente vista após o tratamento com os antimoniais pentavalentes do que com a anfotericina B. O diagnóstico é basicamente clínico, mas as formas amastigotas podem ser encontradas na pele em mais de 80% dos casos. Na Índia, as lesões tornam-se crônicas persistindo por mais de vinte anos, sendo instituído tratamento anti-Leishmania. Já no Sudão, observa-se regressão espontânea das lesões em alguns meses após seu aparecimento.

DIAGNÓSTICO

1. Diagnóstico Diferencial

O calazar deve ser considerado no diagnóstico diferencial de todo paciente com febre prolongada e esplenomegalia, particularmente em crianças < 10 anos moradoras de área endêmica ou indivíduos que visitaram tais regiões nos últimos oito meses. As doenças que mais se assemelham clinicamente ao calazar são: febre tifoide, malária, endocardite infecciosa, enterobacteriose septicêmica prolongada e neoplasias hematológicas. Na febre tifoide, a anemia é menos proeminente e a esplenomegalia mais discreta. Na malária, são comuns os acessos febris que cursam com calafrios e sudorese profusa. Na endocardite infecciosa, a anemia e a esplenomegalia são menos acentuadas, sendo comum a leucocitose com desvio para esquerda, uma doença cardíaca prévia de risco e alterações cutâneas características. A doença que mais se parece com o calazar é a enterobacteriose septicêmica prolongada – causada pela adesão de Gram-negativos entéricos (geralmente, a *Salmonella sp.*) na superfície das formas adultas do *Schistosoma mansoni* que vivem na circulação venosa mesentérica. A esplenomegalia é comum na esquistossomose hepatoesplênica, levando à hipertensão porta, e também pela hiperplasia reativa estimulada pela bacteremia. Duas diferenças, entretanto, podem orientar o diagnóstico diferencial: na enterobacteriose septicêmica prolongada, o lobo esquerdo do fígado é maior que o direito e, o hemograma costuma revelar leucocitose, em vez de leucopenia...

As doenças hematológicas devem sempre ser lembradas em pacientes com esplenomegalia de grande monta, com destaque para as síndromes mieloproliferativas crônicas (LMC, metaplasia mieloide agnogênica, fase avançada da policitemia vera). Uma diferença entre o calazar e as neoplasias hematológicas é que na primeira a febre e a prostração costumam ser mais proeminentes. Veja na **Tabela** a seguir as causas de esplenomegalia maciça.

Causas de Esplenomegalia de Grande Monta (> 5 cm do RCE)

1- Neoplasias Hematológicas

*Mieloproliferativas

- Leucemia mieloide crônica
 - Metaplasia mieloide agnogênica (mielofibrose idiopática)
 - Policitemia vera – fase de mielofibrose
- ##### *Linfoproliferativas
- Leucemia de células pilosas
 - Leucemia linfocítica crônica
 - Linfomas
 - Mieloma múltiplo
 - Macroglobulinemia de Waldenström

2- Infecções

- Esquistossomose hepatoesplênica
- Calazar
- Síndrome da esplenomegalia hiper-reativa à malária

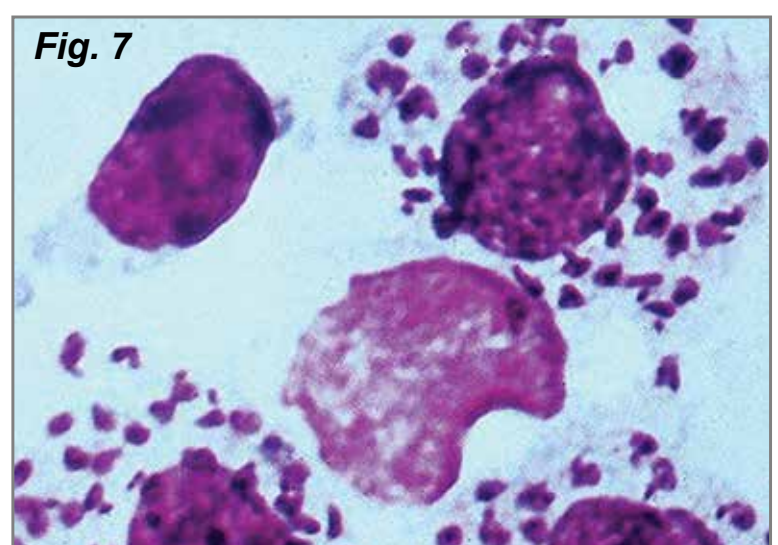
3- Miscelânea

- Talassemia major
- Doença de Gaucher

2. Confirmação Diagnóstica

2.1. Detecção do Parasito

O diagnóstico do calazar deve ser confirmado pela demonstração do parasito por métodos diretos, buscando encontrar as formas amastigotas no interior de macrófagos ou monócitos. No esfregaço do sangue periférico, pode-se eventualmente visualizar a *Leishmania sp.* em monócitos circulantes por corantes do grupo Romanowski (Giemsa, Wright, Leishman), porém, a sensibilidade é < 30%. A positividade do sangue periférico é maior na coinfeção *Leishmania-HIV*, alcançando 50%. O **aspirado de medula óssea** – **FIGURA 7** – tem sensibilidade de **70%** para visualização do parasita, perdendo apenas para o exame padrão-ouro – o aspirado esplênico.



A sensibilidade do **aspirado esplênico** é superior a **90-95%**. Quando realizado de forma cuidadosa e por clínicos experientes, a chance de complicações é pequena. Os requisitos são: esplenomegalia > 3 cm, atividade de protrombina > 60% e plaquetometria > 40.000/mm³. Após orientar o paciente quanto à natureza do exame, ele deve ser corretamente posicionado, seguindo-se a assepsia e anestesia local. Uma agulha 20 x 0,8 mm (cor verde), conectada a uma seringa de 5 ml, é então introduzida e retirada com firmeza no baço do paciente, mantendo-se um vácuo de 1-2 cc. A pequena quantidade de material que aparece no final da agulha (uma pequena mancha vermelha) deve ser rapidamente expelida sobre a lâmina, sendo preparado um fino esfregaço. O restante do material aspirado deve ser rinsado com salina, colocado num tubo e enviado para cultura – ver adiante. Uma vantagem do aspirado esplênico é que além da confirmação diagnóstica, é possível semiquantificar o grau de parasitismo, de acordo com a média de parasitos visualizados por campo (ocular 10X e objetiva 100X). A semiquantificação vai de +1 a +6.

Outra forma de se buscar o diagnóstico é pela cultura da *Leishmania* em meios apropriados – sendo os mais utilizados: **NNN** (Novy, McNeal, Nicolle), Schneider e LIT. Após 5-15 dias, o exame já pode positivar, revelando as formas promastigotas que se proliferaram nesses meios. O aspirado de medula óssea e o esplênico são os mais usados para cultura, com uma sensibilidade em torno de **60%**, complementando o exame direto. A sensibilidade é maior na coinfeção pelo HIV – mesmo o sangue periférico, através do método da gota espessa, dá uma sensibilidade próxima a 90%. Recentemente, nos pacientes coinfectados com HIV, o sangue periférico tem sido colhido para a realização do xenodiagnóstico em mosquitos flebotomíneos de laboratório, sendo a positividade bastante elevada.

O método do PCR (amplificação do DNA do parasito) constitui uma nova perspectiva para o diagnóstico da leishmaniose visceral, pois apresenta 94% de sensibilidade. Entretanto, seus resultados dependem de algumas variáveis envolvidas, entre elas: área endêmica, tipo de amostra, alvo do DNA utilizado para amplificação, método de extração do DNA etc.

2.2. Exames Sorológicos

A pesquisa de anticorpos específicos para os antígenos da *Leishmania sp.* pode ser utilizada como triagem diagnóstica, uma vez que possui sensibilidade elevada, especialmente o ELISA. Contudo, como são feitos com extratos de *Leishmania*, a especificidade é limitada pelas reatividades cruzadas com doença de Chagas, tuberculose, lepra, leishmaniose tegumentar e histoplasmose. Por isso, um resultado positivo deve sempre ser confirmado pela pesquisa direta do parasita! Além disso, os exames sorológicos podem persistir positivos por longo período, mesmo após a cura. Assim, o resultado de um teste positivo, na ausência de mani-

festações clínicas, não é suficiente para autorizar o início do tratamento.

Um aspecto importante: em pacientes coinfectados pelo HIV, os testes sorológicos costumam ser negativos...

3. Teste Intradérmico de Montenegro

A injeção intradérmica do extrato de antígenos de *Leishmania* (“leishmanina”) é um teste semelhante ao PPD, baseando-se na “memória imunológica” dependente de linfócitos Th1. **O teste é sempre negativo durante a fase ativa da doença**, demonstrando que a baixa imunidade Th1 específica é uma condição quase que *sine qua non* para o desenvolvimento do calazar. Após a resolução do quadro (espontânea ou pós-tratamento bem-sucedido), o teste torna-se positivo, assim permanecendo por longos anos. Como podemos perceber, este teste nunca deve ser utilizado com diagnóstico da leishmaniose, mas sim como vigilância epidemiológica – avaliar os casos assintomáticos ou com história prévia de calazar.

T RATAMENTO

Os pacientes com calazar devem ser internados para o início da terapia. A solicitação de exames como ureia e creatinina, amilase sérica, eletrólitos, aminotransferases, eletrocardiograma e RX de tórax, é requerida antes do início do tratamento. Seus resultados vão servir de base para a avaliação de possíveis efeitos colaterais das drogas empregadas.

Os **antimônias pentavalentes** são utilizados como primeira escolha no Brasil, pela sua eficácia e baixo custo relativo. São usados para o tratamento do calazar desde 1915. A dose consiste de 20 mg/kg/dia de antimônio (Sb⁵⁺) por via intravenosa ou intramuscular, administrada por um período de **20-30** dias consecutivos, máximo de 40 dias. O antimoniato de N-metilglucamina (GLUCANTIME – ampolas de 5 ml a 8,5%, com 81 mg/ml de Sb⁵⁺) e o estibogluconato de sódio (PENTOSTAN – frascos de 60 ml a 10%, com 100 mg/ml de Sb⁵⁺) são as preparações disponíveis no mercado (no Brasil, só é comercializado o glucantime). A refrateriedade aos antimoniais é mais frequente nos pacientes com formas graves e avançadas de calazar, caracterizadas por esplenomegalia > 10 cm, hepatomegalia > 8 cm, Hg < 8 g/dl, leucometria < 3.000/mm³ e/ou plaquetometria < 40.000/mm³.

1ª opção – **Antimoniais Pentavalentes**, 20 mg/kg 1x/dia, IV ou IM, durante 20-30 dias.

Preparações do mercado:

- Antimoniato de N-metil-glucamina (GLUCANTIME – ampolas de 5 ml a 8,5%, com 81 mg/ml de Sb⁵⁺).
- Estibogluconato de sódio (PENTOSTAN – frascos de 60ml a 10%, com 100 mg/ml de Sb⁵⁺).

Efeitos colaterais podem ser observados em até 30% dos pacientes, mas raramente justificam a suspensão da droga. Os mais comuns são artralgias, mialgias, dor abdominal, náuseas e vômitos, aumento da amilase e lipase (pancreatite aguda em alguns casos), anemia, leucopenia, trombocitopenia, hematúria e elevação das aminotransferases. O ECG pode apresentar alterações significativas da repolarização ventricular como achatamento ou inversão da onda T e aumento do intervalo QT. Morte súbita (por taquiarritmias ventriculares) tem sido relatada, principalmente com doses superiores a 20 mg/kg/dia.

A droga de segunda escolha é a **anfotericina B (desoxicolato)**, um medicamento parenteral, utilizado em casos de falência dos antimoniais pentavalentes. Esta droga não deve ser usada na vigência de insuficiência renal (pois é nefrotóxica). Nos EUA, a anfotericina B lipossomal (menos nefrotóxica) é considerada a droga de primeira linha para o tratamento do calazar... No Brasil, devido ao elevado custo das anfotericinas, os antimoniais ainda são os medicamentos preferidos.



No entanto, de acordo com o Ministério da Saúde, a **anfotericina B desoxicolato** é considerada a droga de primeira escolha para pacientes *coinfectados por Leishmania/HIV*. A **anfotericina B lipossomal**, menos tóxica e mais cara, torna-se a droga de primeira escolha para pacientes com *idade > 50 anos*, para *portadores de transplante hepático, renal e/ou cardíaco*, portadores de *insuficiência renal crônica* e nas *gestantes*. Pacientes refratários à formulação desoxicolato também têm indicação de trocar o esquema para anfotericina B lipossomal.

Outras drogas com efeito anti-Leishmania que já foram estudadas são: pentamidina, alopurinol, aminosidina e, mais recentemente, a associação de IFN-gama (Interferon-gama) com os antimoniais pentavalentes, revelando-se extremamente eficaz em casos refratários. Uma droga especial é usada na Índia para o tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral, a **miltefosina**, apresentando altas taxas de cura, com reduzida incidência de efeitos adversos graves. Ainda não há experiência significativa com esta última droga no Brasil.

Neutropenia e Calazar

É comum que o portador de calazar se torne neutropênico (e, por conseguinte, altamente predisposto ao desenvolvimento de infecções bacterianas invasivas graves). Logo, a ocorrência de febre nestes indivíduos deve ser encarada como uma verdadeira “emergência médica”, demandando início imediato de antibioticoterapia de amplo espectro.

Alguns autores recomendam antibioticoprofilaxia com **ceftriaxona + oxacilina** em todos os pacientes com calazar que atinjam menos

de 500 neutrófilos/mm³, bem como nas crianças menores de dois meses. O esquema deve ser mantido até 3-5 dias após a contagem de neutrófilos passar de 500/mm³ (o que geralmente acontece rapidamente após o início do tratamento). Em crianças, o esquema deverá ser mantido por pelo menos sete dias. Obviamente, para a suspensão dos antibióticos as hemoculturas deverão estar negativas, e o paciente não deverá ter apresentado piora clínica.

2ª opção – Anfotericina B

Duas formas:

- Anfotericina B **desoxicolato** (FUNGIZONE^R): 0,5-1 mg/kg (até 50 mg) 1x/dia, correr IV lento, manter o tratamento até acumular dez a vinte doses;
- Anfotericina B **lipossomal** (AMBISOME^R): 3 mg/kg 1x/dia IV durante sete dias.

Crítérios de Cura

Os critérios de cura são essencialmente clínicos. O desaparecimento da febre é precoce e acontece por volta do quinto dia de medicação; a redução da hepatoesplenomegalia ocorre nas primeiras semanas. Ao final do tratamento o baço geralmente apresenta redução de 40% ou mais em relação à medida inicial. A melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) surge a partir da segunda semana. As alterações da eletroforese de proteínas plasmáticas se normalizam lentamente, podendo levar meses. O ganho ponderal é evidente, com retorno do apetite e melhora do estado geral. Nesta situação, o controle através de exame parasitológico ao término do tratamento é dispensável. O seguimento do paciente tratado deve ser feito aos três, seis e doze meses após o tratamento e na última avaliação, se permanecer estável, é considerado curado. O aparecimento de eosinofilia ao final do tratamento ou ao longo do seguimento é sinal de bom prognóstico. As provas sorológicas NÃO são indicadas no acompanhamento do paciente.

Condutas no Abandono de Tratamento

Quando houver a interrupção no tratamento, deve ser considerado o número de doses, o estado clínico atual e o tempo decorrido desde a última dose. Caso o paciente retorne antes de sete dias de interrupção da droga, completar o tratamento; após sete dias, considerar o **Quadro** abaixo:

Número de doses	Clinicamente curado	Clinicamente doente
Menos de 10 doses	Reiniciar tratamento	Reiniciar tratamento
Mais de 10 doses	Observar o paciente	Reiniciar tratamento

PROFILAXIA

A profilaxia do calazar inclui as seguintes medidas:

1- Detecção ativa e passiva de casos suspeitos de calazar, treinando os profissionais de saúde que atendem nas áreas endêmicas, para que o diagnóstico e a terapêutica sejam realizados de forma precoce, com isso reduzindo as fontes humanas do parasito.

2- Detecção e eliminação de reservatórios infectados. No Brasil, o cão é o principal reservatório da *L. chagasi*, tendo uma implicação fundamental na transmissão humana.

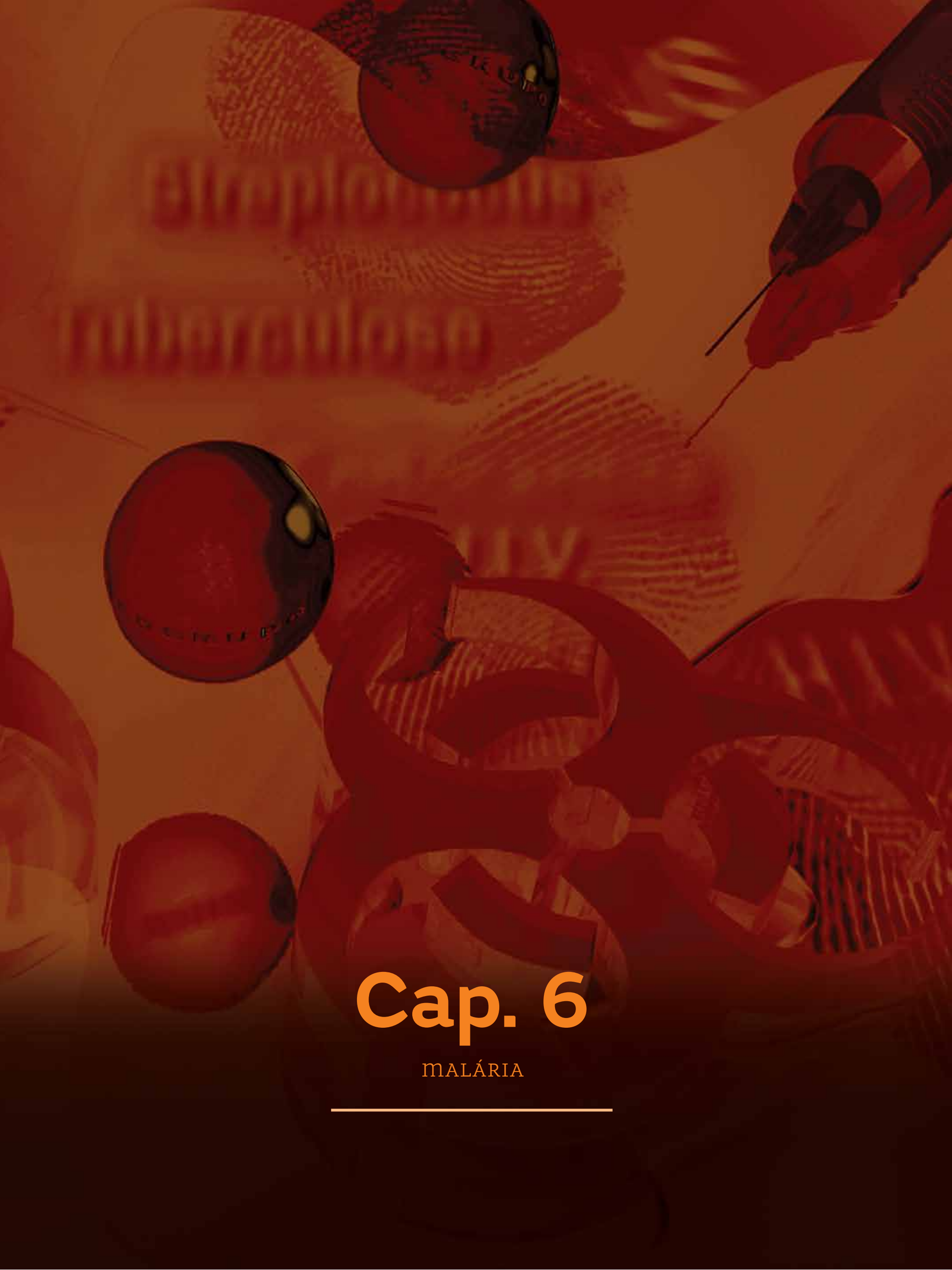
3- Controle dos vetores flebotomíneos. Utilizar inseticidas de ação residual, tais como os derivados piretroides, que devem ser aplicados nas paredes internas das casas e anexos. Um controle da densidade de flebotomíneos nas áreas borrifadas é recomendado a cada seis meses.

SAIBA MAIS...

O Instituto Butantan, em São Paulo, está trabalhando em uma vacina para cães contra a leishmaniose visceral. O imunizante foi desenvolvido por pesquisadores norte-americanos, com a colaboração de brasileiros, e é resultado de dez anos de estudos. A eficácia da vacina promete ser superior a 70%, e os testes realizados até o momento sugerem que ela é segura...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Nota Técnica nº 52/2011. Ministério da Saúde, Brasil.



Cap. 6

MALÁRIA

MALÁRIA

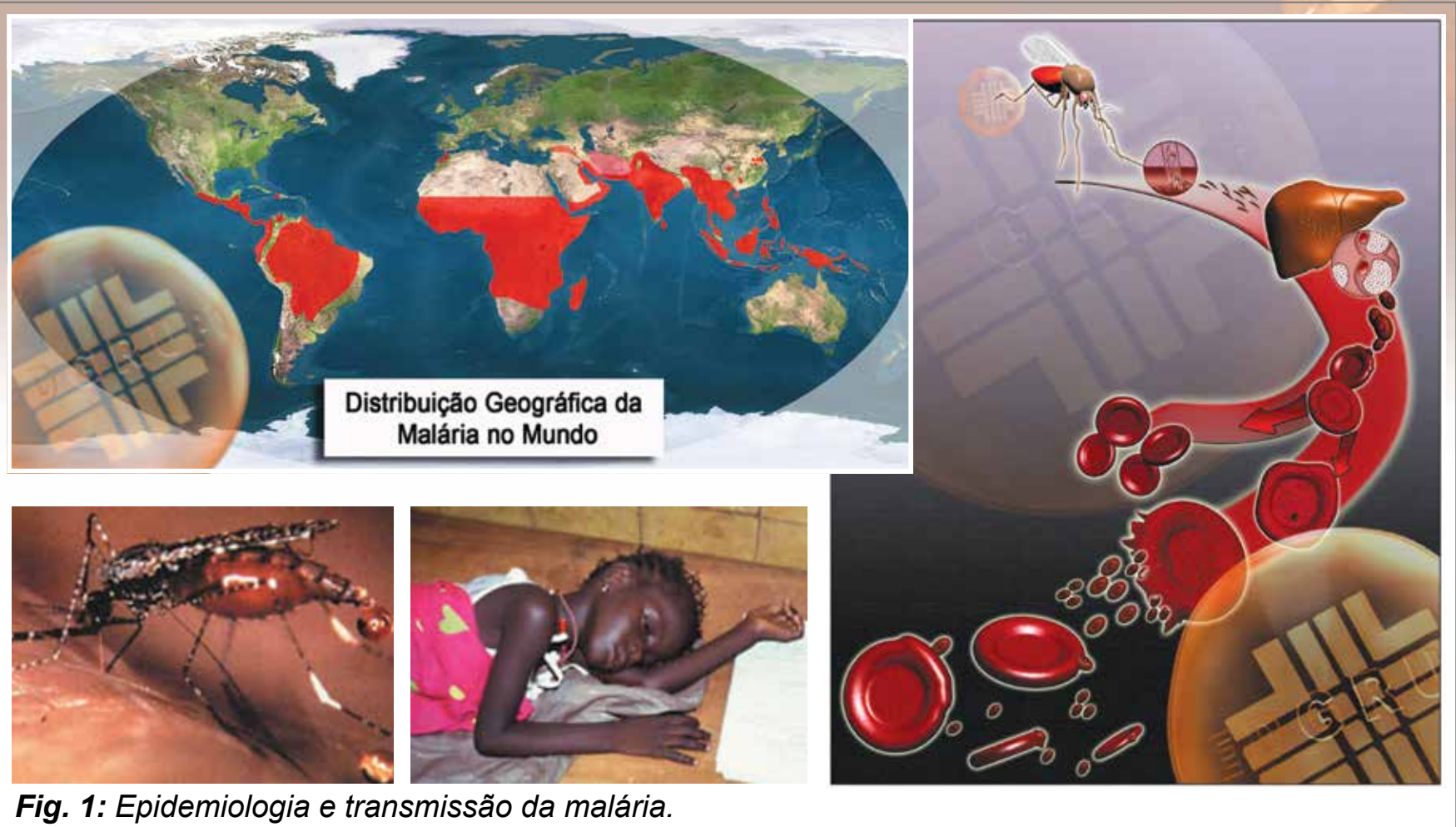


Fig. 1: Epidemiologia e transmissão da malária.

INTRODUÇÃO

A malária é transmitida pelo mosquito do gênero *Anopheles*, que alberga formas infectantes de *Plasmodium sp.* em suas glândulas salivares. No Brasil, predomina o *A. darlingi*. Outras espécies de anofelinos de menor importância no país são: *A. aquasalis*, *A. albiteris*, *A. cruzii* e *A. bellator*. O hábito hematófago é restrito à fêmea do mosquito, que precisa do sangue humano para a maturação de seus ovos. O macho se alimenta de sucos e polpas vegetais. Os protozoários são introduzidos na corrente sanguínea do homem durante a picada do mosquito. Fazem o primeiro ciclo reprodutivo nas células do fígado e, em seguida (após 6-16 dias), infestam as hemácias, momento no qual surgem os ataques febris periódicos que caracterizam a malária (conhecida como “febre terçã” ou “febre quartã”, dependendo da espécie de plasmódio). O episódio febril é acompanhado de calafrios e muita prostração, correspondendo à rotura cíclica das hemácias pelo parasita.

A malária é uma doença febril infectoparasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium sp.* Do ponto de vista epidemiológico, é considerada endêmica em diversas partes do mundo, concentrando-se nas regiões tropicais e subtropicais do globo – **FIGURA 1**, onde existe uma grande aproximação entre o ser humano e o *habitat* natural do mosquito transmissor, do gênero *Anopheles* (anofelinos).

Dos 300-500 milhões de casos registrados por ano na OMS, cerca de 90% encontram-se na África. Os demais predominam em países como Índia, Brasil, Sri Lanka, Afeganistão, Vietnã e Colômbia. A malária no Brasil incide fundamentalmente na região da Bacia Amazônica, onde são registrados 99% dos mais de

300.000 casos anuais. Esta região inclui os estados do Acre, Amazonas, Roraima, Amapá, Rondônia, Pará, Mato Grosso, Tocantins e a porção oeste do Maranhão e os estados de Roraima, Rondônia e Mato Grosso.

Existem basicamente cinco espécies de plasmódio capazes de infectar o homem: (1) *Plasmodium vivax*; (2) *Plasmodium falciparum*; (3) *Plasmodium malariae*; (4) *Plasmodium ovale* (restrito à África); e (5) *Plasmodium knowlesi* (restrito ao sudeste asiático, onde apresenta ciclo silvestre em macacos, sendo o homem um hospedeiro acidental). Destes, o *P. falciparum* é o responsável pelas formas graves de malária, que provocam cerca de 1,5-2 milhões de mortes por ano no mundo. O plasmódio é um protozoário da classe dos esporozoários (*Sporozoea*), que se caracteriza por ser aflagelado e reproduzir-se de duas formas em seu ciclo evolutivo: forma assexuada (esquizogonia), quando no hospedeiro definitivo (homem), e forma sexuada (esporogonia), quando no hospedeiro intermediário (mosquito) – ver adiante.

1. Ciclo Evolutivo

O ciclo evolutivo do *Plasmodium sp.* deve ser estudado com atenção, pois todos os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da doença podem ser explicados no contexto deste ciclo. Primeiramente, vamos descrever os aspectos gerais do ciclo, que servem para as espécies de *Plasmodium* que interessam ao homem. Em seguida, alguns detalhes individuais importantes serão destacados.

Ciclo Pré-Eritrocitário (Hepático): quando o mosquito anofelino pica o ser humano, injeta na corrente sanguínea o conteúdo de suas glândulas salivares, ricas na forma **esporozoíta**

do plasmódio, que passa a circular livremente por 30-60 minutos. A primeira célula a ser infectada é o hepatócito. O esporozoíta liga-se à membrana do hepatócito utilizando uma proteína de revestimento denominada CSP (*Circumsporozoite Protein*). Ao penetrar na célula hepática, ganha a forma arredondada e passa a ser um criptozoíta, dando início ao primeiro ciclo de reprodução assexuada – a **esquizogonia tecidual**. *Esquizogonia* (*esquizo* = fragmento, *gonus* = reprodução) é o nome dado à forma de reprodução típica desses protozoários, na qual o núcleo do parasito se divide várias vezes por mitose, sem, no entanto, haver divisão do citoplasma, o que dá origem a diversos “núcleos filhos” envoltos na mesma membrana citoplasmática. Esta forma multinucleada do parasito é chamada de **esquizonte**, neste caso um esquizonte tecidual (hepático). Para completar a reprodução esquizogônica, o citoplasma é condensado ao redor de cada núcleo, originando diversas “células filhas” – uma para cada núcleo. A “célula filha”, produto da esquizogonia, é a forma **merozoíta** do plasmódio. O processo todo (do esporozoíta até a liberação dos merozoítas hepáticos) dura **6-16 dias**, tempo correspondente ao período de incubação da malária. Ao se acumularem no interior do hepatócito, os merozoítas rompem a membrana da célula, sendo liberados nos sinusoides hepáticos, infectando as hemácias que por ali passarem. Cada hepatócito rompido libera 10.000-40.000 merozoítas.

Ciclo Eritrocitário (Hemácia): os merozoítas liberados dos hepatócitos invadem as hemácias, penetrando em seu interior após interagirem com receptores de membrana específicos para cada espécie de plasmódio – ver adiante. Nas hemácias, começa o ciclo reprodutivo assexuado da **esquizogonia eritrocitária** – o principal responsável pelos sinais e sintomas da malária. Uma vez dentro do eritrócito, o merozoíta amadurece e ganha uma nova forma vacuolada, chamada **trofozoíta em anel**. O trofozoíta anelar cresce, se transformando em trofozoíta amebóide, evoluindo com a divisão de seus núcleos, formando o **esquizonte** eritrocitário, que finalmente dá origem a um novo grupo **merozoíta**. O esquizonte eritrocitário maduro é chamado de merócito ou rosácea. O processo todo (do trofozoíta em anel até a liberação dos merozoítas hemáticos) dura **48-72h**, dependendo da espécie de plasmódio. Cada hemácia rompida libera 24-32 merozoítas. O merozoíta liberado é capaz de infectar outra hemácia, dando prosseguimento ao ciclo.

À medida que o parasita da malária vai se reproduzindo na hemácia, ele metaboliza a hemoglobina, formando o pigmento malárico – a *hemozoína*. Este pigmento mistura-se ao esquizonte e é liberado na circulação após a rotura eritrocitária, podendo se depositar em outros tecidos.

Reprodução Sexuada – Ciclo do Mosquito: no sangue do ser humano, alguns merozoítas que

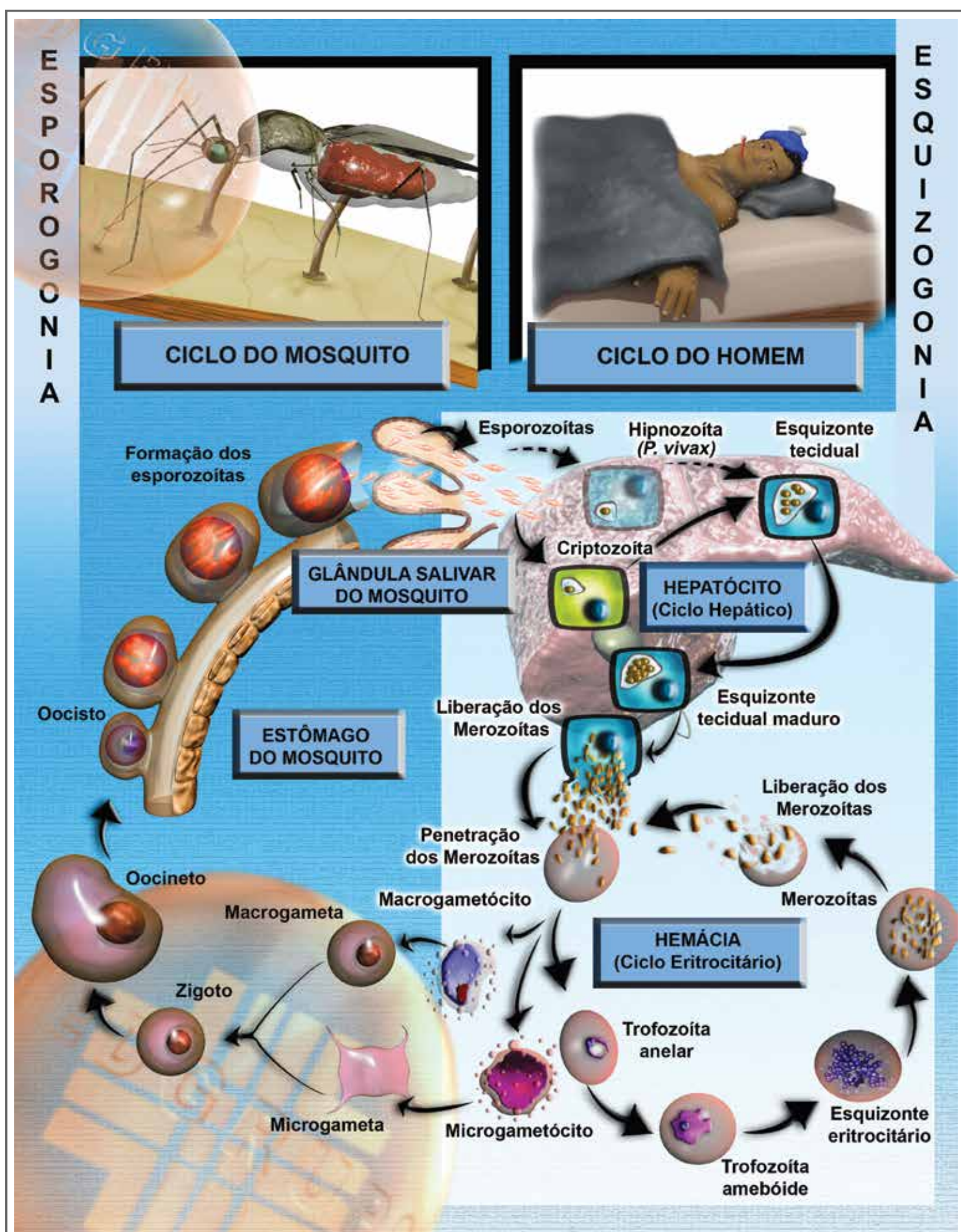


Fig. 2: Ciclo do plasmódio humano – explicação no texto.

penetram nas hemácias, em vez de iniciar nova esquizogonia, se transformam em elementos sexualmente diferenciados – os **gametócitos**. Eles começam a aparecer na periferia após 3-15 dias do início dos sintomas. O gametócito “masculino” é denominado *microgametócito* e o “feminino”, *macrogametócito*. A evolução dos gametócitos vai começar no estômago no anofelino, no sangue por ele sugado. Enquanto as formas parasitárias assexuadas do ciclo esquizogônico estão sujeitas à digestão, os gametócitos resistem e se transformam em **gametas** – o *microgameta* e o *macrogameta*. Cada microgametócito origina 4-6 microgameetas flagelados, semelhantes ao espermatozoide humano. O microgameta “nada” em direção ao macrogameta, fecundando-o, gerando o **zigoto** ou *ovo*. Esta célula diploide (contendo o dobro do número dos cromossomas de cada gameta) é maturada após 18-24h numa célula ameboide, chamada **oocineto**, capaz de arrastar-se até o epitélio gástrico do mosquito, atravessando-o e alojando-se entre o epitélio e a membrana limitante do órgão. Neste momento, surge uma membrana envoltória na periferia do oocineto, transformando-o em **oocisto**. O oocisto inicia um processo de reprodução chamado *esporogonia*, no qual surgem, por meiose, diversas células filhas haploides (contendo metade dos cromossomas do zigoto) – a forma **esporozoíta**. Em média, um oocisto dá origem a cerca de 3.600 esporozoítas. Os esporozoítas recém-formados serão armazenados na glândula salivar do mosquito até serem injetados na circulação sanguínea de uma nova vítima humana picada pelo inseto. O ciclo do *Plasmodium sp.* foi completado...

2. Diferenças entre as Espécies de Plasmódio

Faz parte do ciclo hepático das espécies *P. vivax* e *P. ovale* o surgimento precoce de uma forma parasitária latente, encontrada no interior de alguns hepatócitos – o chamado **hipnozoíta**. Esta forma não é encontrada nas espécies *P. falciparum* e *P. malariae*... *Qual é a importância do hipnozoíta?* Ele é o responsável pelos episódios de recidiva da doença, frequentes com as primeiras duas espécies de plasmódio. O hipnozoíta pode ficar muitos anos “adormecido”, para a qualquer momento “acordar” e desencadear um novo ciclo hepático e eritrocitário. Outro ponto importante é o fato do hipnozoíta ser resistente aos antimaláricos que agem contra os merozoítas. Por este motivo, na malária por *P. vivax* ou por *P. ovale*, é necessário que se acrescente uma estratégia específica contra o hipnozoíta – a mais consagrada é o uso da primaquina por 7-14 dias – ver adiante.

As moléculas de ligação entre a membrana do parasito e da hemácia podem diferir entre as espécies de plasmódio. Por exemplo, o *P. vivax* utiliza o **fator Duffy** da membrana eritrocitária para se ligar e penetrar nela. Por este motivo, populações de negros africanos de grupo sanguíneo Duffy negativo são relativamente imunes à infecção por esta espécie de plasmódio.

Já o *P. falciparum* utiliza, em vez do fator Duffy, um outro receptor de membrana – a glicoforina A.

Uma outra diferença é a duração da esquizogonia eritrocitária. Este período irá determinar a periodicidade dos ataques febris da malária, decorrentes da ruptura mais ou menos sincronizada de múltiplas hemácias para a liberação dos merozoítas. Por exemplo, nas espécies *P. vivax* e *P. falciparum*, a esquizogonia eritrocitária dura cerca de 48h. Portanto, a febre ocorre a cada três dias – **febre terçã benigna** (*P. vivax*) e **febre terçã maligna** (*P. falciparum*) – isto é, dois dias para terminar a esquizogonia e um dia de febre. No caso do *P. malariae*, a esquizogonia eritrocitária dura cerca de 72h, justificando a febre a cada quatro dias – **febre quartã**.

Um médico experiente em “malariologia” geralmente é capaz de diferenciar, com uma certa precisão, as diversas espécies de plasmódio, observando a morfologia do protozoário nas hemácias do sangue periférico. Veremos adiante, no item “Diagnóstico”, que os métodos de exame do sangue periférico (esfregaço delgado e gota espessa) podem confirmar o diagnóstico de malária e ainda identificar as espécies de plasmódio envolvidas. A **FIGURA 3** a seguir contém o desenho esquemático das espécies existentes no Brasil. Vale a pena dar uma olhada!

Algumas diferenças morfológicas importantes devem ser ressaltadas. No parasitismo por...

P. vivax, as hemácias aumentam significativamente de volume;

P. falciparum

- as formas de esquizonte são raramente visualizadas na periferia (ver adiante);
- os gametócitos têm a forma alongada (“em foice”) – o que dá o nome *falciparum* a este plasmódio;
- é possível encontrarmos múltiplos trofozoítas na mesma hemácia;

P. malariae, o esquizonte pode ter o formato de “faixa equatorial”.

3. Epidemiologia – Modos de Transmissão

3.1. Transmissão pelo Vetor

A malária é quase sempre transmitida por vetores – no caso os mosquitos anofelinos, como já assinalado. O risco de contrair a doença depende da presença do homem num ambiente geográfico propenso à proliferação do mosquito e à evolução do plasmódio em seu organismo. No Brasil, o principal vetor é o *Anopheles darlingi*. Nas áreas de clima frio e temperado, a transmissão da malária só é possível quando a umidade relativa do ar for maior que 60% (aumentando a longevidade dos mosquitos) e a temperatura for superior a 16°C (permitindo a evolução do parasita no mosquito). Por isso, a forma *autóctone* (transmitida no próprio lo-

cal) da doença raramente é encontrada nessas áreas do globo terrestre. A vegetação também influencia sobremaneira a prevalência dos vetores... Por exemplo, nas áreas de savana, cerrado ou caatinga (sertão nordestino) não se observam casos de malária... Por outro lado, nas regiões de clima quente e úmido, onde predominam matas e florestas, tanto o mosquito como o plasmódio encontram as condições perfeitas para a sua sobrevivência e ciclo evolutivo. São as regiões conhecidas como *malarígenas*. No Brasil, as áreas malarígenas são classificadas em três grupos, conforme o risco de se contrair a doença (medido através da incidência anual). Vejamos:

- **Alto risco:**
± 70 casos a cada 1.000 habitantes;
- **Médio risco:**
± 5 casos a cada 1.000 habitantes;

- **Baixo risco:**
± 0,1 caso a cada 1.000 habitantes.

Em certas situações, a malária se comporta como doença do trabalho, acometendo garimpeiros, agricultores e motoristas de caminhão. A ocupação desordenada de áreas da bacia amazônica por imigrantes de outros estados traz um grande risco de contaminação, inclusive com maior chance de casos graves e fatais. O hábito de manter boa parte do corpo descoberta em razão do calor expõe maior superfície da pele ao contato com os mosquitos. A construção de moradias provisórias próximas à mata, com ausência total ou parcial de paredes, aumenta muito o contato vetor-homem. Por outro lado, a colocação de mosquiteiros, construção de casas com paredes completas, uso de telas em portas e janelas, aplicação de inseticidas nas paredes e mosquiteiros, são considerados elementos eficazes na proteção contra a malária nessas áreas hiperendêmicas.

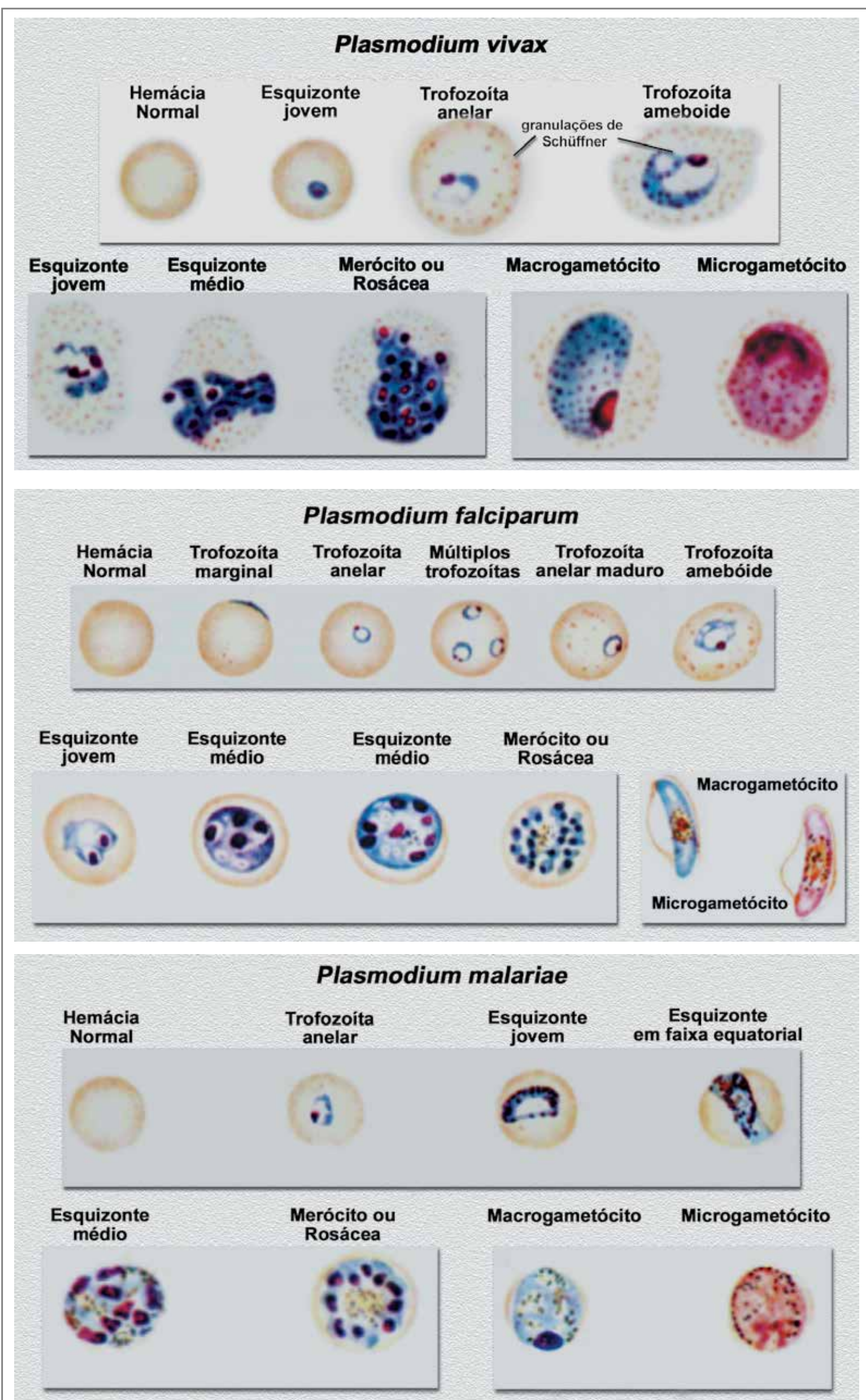


Fig. 3: Visualização dos parasitas intraeritrocitários pela hematoscopia.

3.2. Transmissão Parenteral

A malária pode ser transmitida também por: (1) hemotransusão; (2) compartilhamento de agulhas por usuários de drogas intravenosas; (3) transplante de órgão; (4) congênita. A forma transmitida do protozoário em todos esses casos é o merozoíta (e não o esporozoíta), liberado das hemácias parasitadas. O merozoíta não é capaz de penetrar nos hepatócitos e, portanto, não pode formar hipnozoítas no caso da malária por *P. vivax*.

PATOGENESE

1. Aspectos Gerais

Embora existam diferenças fundamentais entre as diversas espécies de plasmódio quanto ao quadro clínico e evolutivo da malária, há sempre dois pontos em comum: (1) crises febris; (2) anemia. A febre é produzida indiretamente pela liberação de substâncias do estroma hemático logo após a ruptura desta célula. O pigmento malárico – a hemozoína – provavelmente participa deste processo, ao estimular a produção e liberação pelos monócitos/macrófagos de citocinas com efeito pirogênico, tal como IL-1 e TNF-alfa.

A anemia da malária é multifatorial... A hemólise sem dúvida é o componente mais importante. A ruptura das hemácias com a liberação dos merozoítas causa **hemólise intravascular**. Se o grau de parasitemia for grande (acometendo um significativo percentual de hemácias), a crise hemolítica pode cursar com hemoglobinúria franca, dando à urina uma cor marrom-avermelhada. *Mas será que a hemólise intravascular explica toda a anemia da malária?* Certamente não! A **hemólise extravascular** é provavelmente o principal mecanismo de anemia na malária, justificando inclusive o seu caráter crônico. As hemácias parasitadas possuem alterações importantes da composição de sua membrana e na sua deformabilidade, levando à sua destruição precoce pelos macrófagos dos cordões esplênicos. O baço do paciente com malária geralmente está aumentado (esplenomegalia) e hiperfuncionante (hiperesplenismo).

Até as hemácias não parasitadas podem ser destruídas de forma acelerada pelo sistema reticuloendotelial esplênico hiperativado... Na hemólise crônica, um fator que frequentemente exacerba a anemia é a carência de ácido fólico, provocando uma crise megaloblástica.

Normalmente, espera-se uma resposta da medula óssea à hemólise, produzindo mais hemácias na tentativa de manter o hematócrito. Porém, na malária a resposta medular está muito aquém do esperado... As citocinas produzidas, especialmente nas formas graves de malária (*P. falciparum*), como o TNF-alfa, prejudicam a eritropoiese de várias maneiras, um mecanismo parecido com o que ocorre na “anemia de doença crônica”. Além de bloquear a eritropoiese, as citocinas podem reduzir a liberação de eritropoietina pelas células renais. Outro fator contribuinte para a anemia na malária por *P. falciparum* é o sequestro de hemácias no leito microvascular – ver adiante.

2. Forma Grave da Malária – *P. falciparum*

O *P. falciparum* é o grande responsável pelas formas graves e fatais da malária, explicando os 1,5-2 milhões de pacientes que morrem todo ano pela doença. *Por que apenas essa espécie de plasmódio costuma ter tal evolução?*

O primeiro fator é o **grau de parasitemia**... Enquanto na infecção por *P. vivax* ou *P. malariae* a parasitemia raramente atinge valores acima de 20.000-50.000 parasitas por mm³ de sangue, isso não parece ser o caso do *P. falciparum*, quando a regra é uma parasitemia superior a 250.000 parasitas por mm³, correspondendo a mais de 5% das hemácias parasitadas. O *P. vivax* infecta exclusivamente os reticulócitos (hemácias jovens), o que limita a parasitemia para 1-2% das hemácias. Em contrapartida, o *P. falciparum* invade hemácias de qualquer idade, justificando o acometimento de mais de 5% (podendo chegar a 50%) de todas as hemácias. Embora o *P. malariae* tenha a capacidade de infectar hemácias maduras, a parasitemia oscila entre 1-2%, uma carga parasitária semelhante à do *P. vivax*.

QUADRO DE CONCEITOS I

Bloqueio Microvascular e Citoaderência.

- O maior fator responsável pela morbiletalidade da malária é o **bloqueio microvascular**, devido ao sequestro de hemácias parasitadas nos capilares de órgãos como cérebro, rins, pulmão, placenta etc. Este fenômeno é exclusivo da malária por *P. falciparum*. *Por que as hemácias são sequestradas?* À medida em que o trofozoíta dessa espécie de plasmódio amadurece e torna-se um esquizonte, surgem múltiplas protuberâncias arredondadas (*knobs*) na superfície do eritrócito, determinando a adesão das hemácias parasitadas às células endoteliais dos capilares e vênulas – um fenômeno referido como **citoaderência**. Uma vez aderidas ao endotélio, as hemácias começam a se aderir umas às outras, formando “rosetas” (hemácias não parasitadas em volta de hemácias parasitadas). O resultado final é a formação de um *plug* microvascular, causando importante obstrução microcirculatória e disfunção orgânica. Isso explica a malária cerebral, renal, pulmonar e placentária – as complicações que justificam a morbiletalidade da malária por *P. falciparum*!!!

- A interação hemácia-endotélio depende basicamente da ligação da proteína PfEMP1 (derivada do plasmódio), expressa na protuberância eritrocítica, com os receptores endoteliais trombospondina, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 e CD36. Essas moléculas de adesão são expostas na superfície do endoteliócito por efeito de citocinas, especialmente o TNF-alfa.

Veja então o que acontece na malária por *P. falciparum*... Com uma concentração maior de parasitos, mais hemácias são rompidas a cada ciclo, contribuindo para maior agudização da anemia e maior liberação de fatores que estimulam a produção do TNF-alfa, uma citocina que possui um papel central na patogênese da malária – ver adiante. Além disso, sabemos que o plasmódio consome uma grande quantidade de glicose para a sua respiração anaeróbica, um processo que produz ácido láctico. Uma grande carga parasitária, portanto, pode levar à **hipoglicemia** e à **acidose láctica**. O TNF-alfa contribui para o agravamento desses distúrbios metabólicos.

3. Papel da Imunidade – “Não Imunes” versus “Semi-Imunes”

O sistema imunológico reage contra os parasitas da malária contendo parcialmente a parasitemia, mas sem erradicar o protozoário. Diversas são as explicações para esta incapacidade do organismo em desenvolver uma resposta imune esterilizante, como normalmente ocorre em infecções virais e bacterianas... Vejamos: (1) em primeiro lugar, o plasmódio possui uma considerável diversidade de antígenos, dificultando uma resposta imune completa; (2) esses antígenos modificam-se entre uma forma evolutiva e outra (esporozoíta ≠ merozoíta ≠ esquizonte ≠ gametócito); (3) o parasitismo pelo plasmódio pode modular o sistema imune, promovendo uma ativação policlonal exagerada, determinando um consumo desnecessário da função imune que então se torna prejudicada; (4) as formas intraeritrocitárias ficam relativamente protegidas do reconhecimento imune.

De qualquer forma, o indivíduo infectado pelo plasmódio apresenta uma resposta imunológica para diversos antígenos das várias formas evolutivas do protozoário. Esta resposta é caracterizada pela formação de anticorpos específicos (imunidade humoral) e uma espécie de “memória” de linfócitos T *helper* CD4+ (imunidade celular). Na primoinfecção, os anticorpos não são capazes de neutralizar ou inibir o crescimento do parasito, contudo, após infecções sucessivas (bastante comuns nas áreas hiperendêmicas), surgem anticorpos antiplasmódio de maior eficácia no controle da parasitemia. A imunidade celular pode concentrar os clones específicos de linfócitos T *helper* no baço, nos quais podem ativar os macrófagos, promovendo uma maior destruição das hemácias infectadas.

Os **recém-nascidos** da área hiperendêmica estão naturalmente protegidos da infecção aguda, provavelmente devido à passagem transplacentária de anticorpos IgG protetores da mãe (mecanismo imunológico) e à resistência da Hemoglobina Fetal (HbF) ao plasmódio (mecanismo não imunológico). De fato, os bebês raramente adoecem por malária no primeiro trimestre de vida, mas entre **três meses e cinco anos** (lactentes e pré-escolares) podemos observar formas graves e fatais de malária. Dos 1,5-2 milhões de mortes anuais por malária no

mundo, cerca de 1 milhão representam crianças com menos de cinco anos de idade!!! Os sobreviventes da primoinfecção vão sendo reinfectados várias vezes, tornando-se progressivamente “semi-imunes” à malária.

Em resumo, os pacientes mais propensos a desenvolver as formas graves da malária são:

- 1- Crianças entre 3 meses e 5 anos;
- 2- Gestantes;
- 3- Indivíduos provenientes de regiões não malarígenas (migrantes, visitantes ocasionais).

4. Proteção Natural – Traço Falcêmico, Talassemias

A proteção natural contra as formas graves da malária por *P. falciparum* em indivíduos com traço falcêmico (heterozigotos para o gene da HbS) é conhecida há muito tempo... Esta é a razão que justifica a grande concentração de casos de anemia falciforme no “cinturão malarístico africano” (África Negra tropical). A população africana que vive há milênios em regiões malarígenas e, por seleção natural, os indivíduos com traço falcêmico (doença AS) tinham uma chance maior de sobreviver à infecção pelo *P. falciparum*. A presença de um percentual relativamente alto da população com traço falcêmico aumenta muito a chance de nascer uma criança homozigota para o gene da HbS (anemia falciforme ou doença SS).

Por que o gene da HbS protege contra formas graves de malária? O indivíduo com traço falcêmico possui 40-50% de HbS em suas hemácias. Quando o *P. falciparum* parasita estas células, sequestrando-as na microvasculatura (sob condições de baixas tensões de O₂), elas se afoçam, inibindo o crescimento e desenvolvimento do plasmódio. O resultado é a redução do grau de parasitemia e, portanto, uma forma mais branda de doença.

As talassemias também conferem proteção contra as formas graves de malária. Na betatalassemia, o parasita encontra piores condições para o crescimento intraeritrocitário, devido ao maior percentual de HbF. Na alfatalassemia, a menor concentração corpuscular de hemoglobina deve ser o fator principal. Outra doença hematológica – a ovalocitose do sudeste asiático – também confere resistência natural ao parasita.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da malária é marcado por um pródromo de sintomas inespecíficos, seguido pelas crises febris (ou “acessos maláricos”) periódicas, instalação da anemia e da hepatoesplenomegalia. A espécie de plasmódio e o grau de imunidade natural ou adquirida (“não imune” x “semi-imune”) são os principais determinantes do quadro clínico. Geralmente as infecções por *P. vivax* e *P. malariae* tomam um curso benigno, com mortalidade praticamente

QUADRO DE CONCEITOS II “Semi-Imunidade” ao Plasmodio

- A imunidade ao plasmódio é adquirida lenta e progressivamente após estímulos antigênicos constantes, determinados por infecções repetidas pelo mesmo parasita, um fenômeno frequente nas regiões hiperendêmicas de malária. Esta imunidade não é completa, isto é, não evita a reinfeção e não erradica o protozoário, mas pode reduzir o grau de parasitemia bem como a gravidade dos sintomas e complicações da doença. É o que denominamos “semi-imunidade” ou “premonição”. Os indivíduos ditos “semi-imunes”, quando reinfectados, adquirem uma forma mais branda da doença, com baixos níveis de parasitemia ($< 10.000/\text{mm}^3$). O restante dos indivíduos são “não imunes” à malária e tendem a desenvolver uma forma mais grave da doença, com níveis elevados de parasitemia.
- A “semi-imunidade” ao plasmódio é um fenômeno lábil, isto é, geralmente desaparece após **seis meses** de ausência completa do estímulo antigênico. Isso acontece quando param as reinfeções após o abandono da área hiperendêmica pelo paciente. Além disso, o estado “semi-imune” costuma ser perdido nas gestantes, por mecanismos desconhecidos.
- É importante destacar que a imunidade ao plasmódio é espécie-específica, cepa-específica e estágio-específica. Por exemplo, uma pessoa “semi-imune” a uma cepa de *P. falciparum* pode se mudar para outra região malarígena e se infectar com uma outra cepa deste plasmódio. O resultado pode ser a aquisição de uma forma grave de malária (como se a pessoa fosse “não imune”).

ausente, enquanto a infecção por *P. falciparum* pode tomar um curso grave e eventualmente fatal, especialmente nos indivíduos “não imunes”, como as crianças entre três meses e cinco anos, gestantes e migrantes ou visitantes de áreas não malarígenas. As formas graves, potencialmente fatais, são chamadas de “formas perniciosas”. A seguir, vamos descrever os sinais e sintomas de acordo com as três espécies brasileiras de malária.

No Brasil, predomina a malária por *P. vivax* (quase 90% dos casos). É possível a infecção de um mesmo paciente por mais de uma espécie de plasmódio, ao que chamamos “forma mista”. No Brasil, as formas mistas são quase sempre a associação entre *P. vivax* e *P. falciparum*. O quadro clínico expressa características das duas espécies.

1. Malária por *P. vivax* – “Febre Terça Benigna”

O **pródromo** é igual para as três espécies de plasmódio, sendo caracterizado por sinais e sintomas inespecíficos, como mal-estar, fadiga, náuseas, febrícula, discreta cefaleia. Esses sinais premonitórios nem sempre estão presentes ou então são tão discretos que passam despercebidos. O período de incubação oscila entre **12-16 dias**, medido pelo início do primeiro “acesso malárico”. Como registrado anteriormente, este plasmódio infecta apenas os reticulócitos, limitando com isso a magnitude da parasitemia para 1-2% das hemácias, daí o caráter benigno da doença.

As **crises febris** (“acessos maláricos”) nos estágios iniciais ocorrem diariamente, uma vez que duas gerações de parasitas evoluem concomitantemente, amadurecendo em dias alternados. Com o evoluir da infecção, uma das gerações de protozoários declina e a outra segue a sua evolução normalmente, determinando a periodicidade dos acessos febris a cada **48h** – “febre terça”. Cada acesso febril pode ser descrito da seguinte maneira: (1) período

do frio, iniciando-se abruptamente, durando 30-60 minutos, marcado por um intenso calafrio com tremores, náuseas, vômitos e mialgia – a sensação de frio na verdade é apenas subjetiva, pois o termômetro já pode acusar 38°C; (2) período do calor, durando 4-8h, caracterizado por uma grande sensação de calor e febre que pode atingir 41°C – a *facies* do paciente torna-se congesta, os olhos brilhantes, com possibilidade de hemorragias subconjuntivais, o pulso cheio, a pele seca, eventuais náuseas e vômitos; (3) período de sudorese, no qual a temperatura cai “em crise”, desvanecendo-se os sintomas agudos e estabelecendo-se uma sudorese copiosa, quando o doente acusa sensação de alívio, se bem que acompanhada de lassidão. Caso a parasitemia não seja erradicada com antimaláricos, os “acessos maláricos” se repetem durante algumas **semanas** (um máximo de três meses), caracterizando o “ataque primário”.

QUADRO DE CONCEITOS III

Apesar da clássica descrição dos paroxismos periódicos de febre na malária, muitas vezes, a febre é irregular ou contínua, não respeitando a periodicidade característica. A malária deve entrar no diagnóstico diferencial de toda síndrome febril (aguda ou subaguda) em pacientes de área endêmica, principalmente se a febre estiver associada à anemia e à esplenomegalia!

Em um estudo brasileiro, os sintomas da malária *vivax* foram, por ordem decrescente: febre, calafrios, sudorese, **esplenomegalia** (58%), **hepatomegalia** (53%), palidez cutaneomucosa (36%), icterícia (34%), vômitos (30%), cefaleia (24%), diarreia (22%) e dispneia (7%). Uma das únicas complicações graves e potencialmente fatais desta forma de malária é a rotura esplênica espontânea.

O laboratório revela tipicamente uma **anemia** normocítica normocrômica, de grau leve a

moderado, com **leucopenia** e eventual desvio para esquerda. Curiosamente, a anemia foi encontrada em apenas 30% dos casos em uma casuística brasileira, enquanto a leucopenia ocorreu em 37%. A bioquímica mostra os sinais indiretos de hemólise: hiperbilirrubinemia indireta, aumento da LDH e redução da haptoglobina. Os reticulócitos não se encontram elevados, já que eles são as principais células infectadas.

Após o término do “ataque primário”, quando as formas assexuadas do parasito desaparecem da periferia, a doença passa para um estado de latência clínica (mas não parasitológica), no qual os hipnozoítas hepáticos se mantêm viáveis. Meses adiante, a reativação desses hipnozoítas lança novos merozoítas na circulação, reiniciando o ciclo eritrocitário. Neste momento surgem novas crises febris, definindo as **recaídas** da doença. É importante ressaltar que a forma hipnozoíta só existe com o *P. vivax* e com o *P. ovale* (este não existente no Brasil). O quadro clínico é idêntico ao “ataque primário”, mas a anemia e a esplenomegalia são mais acentuadas quanto maior for o tempo em que persistir a infecção ativa. Sem tratamento, o paciente evolui com episódios de recidiva da doença ao longo dos próximos quatro anos, quando então se extingue, de forma natural, a atividade parasitária.

2. Malária por *P. falciparum* – “Febre Terça Maligna”

O período de incubação oscila entre **8-12 dias**. Esta espécie de plasmódio é a responsável pelas formas graves (“perniciosas”) da malária. A parasitemia depende muito da imunidade prévia, natural ou adquirida. Por exemplo, os indivíduos “semi-ímmunes” (imunidade adquirida) e aquelas com traço falcêmico (imunidade natural) geralmente apresentam a forma branda da doença, ao contrário dos “não ímmunes”, que podem ter parasitemias na faixa de 1 milhão de parasitos por mm³.

Os pródromos e as crises febris são semelhantes aos da malária *vivax*, porém o estado confusional e as convulsões podem acompanhar a febre. A anemia costuma ser mais grave, acompanhada ou não de reticulocitose. A leucopenia e a **trombocitopenia** são mais frequentes. Esta última foi registrada em 60% dos casos numa casuística brasileira. A hepatoesplenomegalia é encontrada numa proporção semelhante.

Os episódios febris podem se repetir durante os primeiros 12 meses da infecção (geralmente dentro do primeiro mês). O mecanismo da recidiva dos sintomas na malária *falciparum* não se deve aos hipnozoítas, já que esta forma não existe no ciclo desta espécie de plasmódio. Na verdade, o fenômeno é explicado pela persistência de um certo grau de parasitemia que a resposta imune não consegue eliminar. Por isso, as recidivas neste caso são referidas como **recrudescências** (e não recaídas) e devem-se a uma nova multiplicação das formas sanguíneas do parasito.

Complicações – Malária Grave ou “Perniciosa”

1- Malária Cerebral: ocorre em 30% dos casos nas formas perniciosas. O início pode ser gradual ou súbito, marcado por cefaleia, *delirium* (estado confusional), convulsões e coma. O exame neurológico revela hiper-reflexia tendinosa e sinal de Babinski bilateral, um quadro compatível com encefalopatia difusa. A TC de crânio mostra apenas edema cerebral e o liquor contém pressão elevada, hiperproteinorraquia e discreta pleocitose. A fisiopatologia da malária cerebral é multifatorial, mas tem como item principal o bloqueio microvascular, precipitado pela citoaderência das hemácias infectadas. A disfunção provém de uma isquemia cerebral difusa, com injúria subsequente. Nos casos que foram para autópsia, observou-se um encéfalo congesto, com edema e evidentes hemorragias petequiais distribuídas especialmente na substância branca, bem como uma impregnação cinza azulada pelo pigmento malárico (hemozoína). Microscopicamente, em quase todos os casos, foram visualizadas hemácias infectadas com esquizontes aderidas ao endotélio, formando agregados com células não infectadas. Outros fatores que contribuem para o quadro neurológico são: hipoglicemia, hipertermia grave, uremia. É importante ressaltar que geralmente não há lesões cerebrais irreversíveis na malária cerebral – o quadro neurológico pode ser completamente revertido com o tratamento antimalárico precoce. Entretanto, muitos casos evoluem para o óbito quando reconhecidos e tratados tardiamente. A letalidade da malária cerebral oscila entre 20-50%.

2- Malária Renal: ocorre em 65% dos casos nas formas perniciosas, sendo comumente observada em adultos, mas rara em crianças. Diversos fatores podem atuar sobre o rim, provocando insuficiência renal aguda, tais como hipovolemia, vasoconstricção, hemoglobinúria, deposição de imunocomplexos nos glomérulos, coagulação intravascular disseminada... Alguns pacientes evoluem com necrose tubular aguda. O quadro clínico é marcado por oligúria e elevação das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina). Nos casos mais graves, a diálise é necessária.

3- Malária Hepática: a icterícia costuma ser um sinal clínico proeminente nas formas graves de malária *falciparum*. Nestes, o acometimento hepático é evidente e uma verdadeira “hepatite malárica”, com necrose centrolobular, pode ser observada histologicamente, constituindo por si só a maior causa da icterícia. A hiperbilirrubinemia pode atingir a faixa dos 50 mg/dl, com o predomínio da fração conjugada (“tipo hepatocelular”). As aminotransferases encontram-se elevadas, mas não tanto como nas hepatites virais. Apesar de profundamente ictéricos, a insuficiência hepática franca é uma eventualidade rara na malária.

4- Malária Intestinal: também chamada de “malária álgida”, caracteriza-se por extenso

comprometimento do tubo digestivo. O quadro pode ser de diarreia profusa, às vezes sangüinolenta, acompanhada de intensa prostração e eventual colapso circulatório. Esta forma de malária, curiosamente, tende a apresentar um curso afebril!

5- Malária Pulmonar: é a complicação mais grave de todas, felizmente rara. O quadro é de edema pulmonar não cardiogênico, com formação de membrana hialina e hemorragia intra-alveolar – SDRA (injúria respiratória grave). Os pacientes geralmente evoluem com taquipneia e insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. A radiografia de tórax mostra infiltrados pulmonares difusos bilaterais. A letalidade é superior a 80%, mesmo na vigência de terapia antimalárica.

6- Hipoglicemia: complicação importante e comum na malária grave, que contribui substancialmente para a morbimortalidade da malária cerebral. Os mecanismos fisiopatológicos da hipoglicemia são diferentes em crianças e adultos. Em crianças, a hipoglicemia está associada a um comprometimento da gliconeogênese hepática e a um aumento do consumo de glicose por tecidos periféricos hipermetabólicos. Em adultos, a hipoglicemia está frequentemente associada a hiperinsulinemia, que pode resultar de estímulo às ilhotas pancreáticas por fatores derivados do *plasmodium* ou pela administração venosa de quinino. O consumo de grandes quantidades de glicose pelos parasitas intraeritrocitários, a depleção de estoques hepáticos de glicogênio e a diminuição da ingesta alimentar durante os pródromos da doença também contribuem para a instalação da hipoglicemia.

7- Acidose Láctica: a oferta reduzida de oxigênio aos tecidos, secundária aos efeitos combinados da anemia, sequestro eritrocitário e hipovolemia, acarreta uma mudança do metabolismo aeróbico para o anaeróbico causando aumento dos níveis de ácido láctico circulante. Além disso, a produção de lactato pela glicólise anaeróbica pelos parasitas sequestrados, a redução do fluxo sanguíneo hepático levando à redução do *clearance* do ácido láctico e a indução da produção de lactato pelo TNF-alfa e outras citocinas inflamatórias, também contribuem para a ocorrência de acidose metabólica.

8- Outras Complicações: aqui podemos destacar a coagulação intravascular disseminada, e a sepse por Gram-negativos (principalmente por *Salmonella*), que acaba surgindo como infecção nosocomial pulmonar ou urinária.

3. Malária por *P. malariae* – “Febre Quartã”

No Brasil, as infecções causadas por esta espécie de plasmódio são relativamente raras (1% dos casos). Seu período de incubação é nitidamente superior aos das outras espécies, oscilando entre **30-40 dias**. O quadro clínico é semelhante ao da malária por *P. vivax*, exceto pela periodicidade dos “acessos maláricos”, que ocorrem tipicamente a cada **72h** – “febre quartã”. A parasitemia é moderada, não ultrapassando 20.000/mm³ e acometendo preferencialmente as hemácias maduras. A infecção persiste por longa data (anos), mas os hipnozoítas não foram registrados. As recidivas são do tipo **recrudescência**, tal como na malária *falciparum*.

A complicação mais temível da malária *malariae* é a **síndrome nefrótica**, frequentemente observada em crianças entre 4-5 anos. Os glomérulos contêm imunocomplexos depositados no mesângio e na membrana basal, além de áreas de glomerulite.

O paciente apresenta todos os componentes da síndrome e, ao contrário da SN por lesão mínima idiopática, não responde ao tratamento com corticoide.

O paciente apresenta todos os componentes da síndrome e, ao contrário da SN por lesão mínima idiopática, não responde ao tratamento com corticoide.

4. Malária na Gestante

Em áreas endêmicas, as gestantes são, com relativa frequência, acometidas pela malária. Independente da espécie de plasmódio, a malária é causa habitual de **abortamento**, morte neonatal, parto prematuro e baixo peso ao nascimento. No caso do *P. falciparum*, a placenta funciona como um dos principais órgãos de sequestro eritrocitário, acarretando em insuficiência uteroplacentária. Alguns autores sugerem que o estado gravídico poderia inibir a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro aos parasitas, determinando formas graves na gestante, potencialmente fatais. Ainda há o risco, mesmo que pequeno, da transmissão congênita da malária. Esta se dá geralmente no momento do parto, quando há mistura de sangue entre a mãe e o concepto.

5. Malária Crônica

Este termo tem sido reservado para um grupo de sinais e sintomas de natureza crônica, que resultam de vários ataques anteriores, geralmente tratados de maneira inadequada. Consistem em fraqueza, surtos intermitentes de febre, anemia intensa, icterícia leve e volumosa hepatoesplenomegalia. Na malária a lesão hepática não evolui para cirrose ou fibrose hepática apreciável.

6. Síndrome da Esplenomegalia Tropical

Descrita no início do século passado, esta entidade tem sido mais estudada atualmente. Alguns autores a chamam de “Síndrome da malária hiper-reativa”. A doença acomete preferencialmente o adulto jovem, geralmente da raça negra. Clinicamente, os pacientes apresentam-se com volumosa hepatoesplenomegalia, anemia e sintomas gerais. O hiperesplenismo é marcante, sendo revelado pela pancitopenia no hemograma. Uma associação de hipalbuminemia com hipergamaglobulinemia (tal como ocorre no calazar) é a regra. O laboratório pode demonstrar indícios de hiperestimulação imune, como um fator reumatoide em título alto, crioaglutininas etc. O diagnóstico

diferencial deve ser feito com as síndromes mieloproliferativas, linfoproliferativas (linfomas), calazar, esquistossomose. A suscetibilidade às infecções aumenta, e muitos pacientes morrem por conta de sepse grave.

Os critérios diagnósticos para esta síndrome são:

- Esplenomegalia volumosa de evolução crônica;
- Hipergamaglobulinemia acentuada;
- Altos títulos de anticorpos circulantes contra os plasmódios da malária;
- Infiltração linfocitária sinusoidal hepática;
- Hiperesplenismo acentuado;
- Regressão do quadro clinicolaboratorial após a terapia antimalárica prolongada.

Vários indícios apontam a malária como etiologia da síndrome:

(1) só é encontrada em regiões endêmicas para malária; (2) presença dos altos títulos de anticorpos antiplasmódio; (3) em 45% dos pacientes, encontramos parasitemia; (4) melhora com a terapêutica antimalárica.

7. Linfoma de Burkitt e Infecção pelo EBV

É possível que a imunossupressão relacionada com a malária torne os pacientes mais suscetíveis à infecção pelo vírus Epstein-Barr, que está associado ao desenvolvimento do *linfoma de Burkitt*. Tal hipótese é baseada na alta prevalência desta neoplasia hematológica nas regiões da África onde a malária é endêmica.

DIAGNÓSTICO

QUADRO DE CONCEITOS IV

O diagnóstico da malária é confirmado a princípio pela **hematoscopia**, que pode ser realizada em dois tipos de preparação do sangue periférico: (1) esfregaço; (2) gota espessa. Esses preparados devem ser devidamente corados para permitir a visualização das hemácias parasitadas. As formas demonstradas na **FIGURA 4** devem ser procuradas para a confirmação diagnóstica de malária e da espécie de plasmódio envolvida.

O esfregaço do sangue periférico é feito pela coleta de uma gota de sangue do paciente em uma lâmina limpa e seca, em seguida utilizando-se uma lâmina distensora num ângulo de 45° para, com um movimento rápido e contínuo, obter-se uma camada delgada de sangue sobre esta lâmina. Devemos em seguida secá-la por agitação ao ar livre durante alguns segundos para então providenciarmos a coloração pelos métodos de Giemsa, Wright ou May-Grünwald-Giemsa. Este método é suficiente para o diagnóstico na maioria dos casos, quando feito e analisado de forma cuidadosa.

A gota espessa é feita de forma diferente... Após a coleta da gota de sangue do paciente em uma lâmina limpa e seca, encostamos a ponta de um estilete para desfibriná-la (evitando assim a coagulação) e em seguida deixamo-la secar ao abrigo de correntes de ar (idealmente numa

Resumo das diferentes características das principais espécies de *Plasmodium* que infectam seres humanos

Características	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malarie</i>
Duração da fase intra-hepática (dias)	5,5	8	9	15
Complicações	Coma; hipoglicemia; edema pulmonar; insuficiência renal; anemia malárica severa	Ruptura esplênica tardia	—	Síndrome nefrótica por imunocomplexos
Número de merozoítas liberados por hepatócito infectado	30.000	10.000	15.000	15.000
Duração do ciclo eritrocitário (horas)	48	48	50	72
Preferência eritrocitária	Células mais jovens (mas pode invadir céls. de qualquer idade)	Reticulócitos e células de até duas semanas de vida	Reticulócitos	Células maduras
Morfologia	Em geral formas anelares, gametócitos em forma de banana	Grandes anéis irregulares e trofozoítos; eritrócitos aumentados; pontos de Schuffner	Eritrócitos infectados, aumentados e ovais com tufo nas extremidades; pontos de Schuffner	Formas comuns em faixa ou retangulares de trofozoítas
Cor do pigmento	Negro	Amarelo-acastanhado	Marrom-escuro	Marrom-enegrecido
Capacidade de causar recidivas	Não	Sim	Sim	Não

estufa a 37°C). A gota espessa devidamente seca e aderida ao vidro é submetida à coloração pelo método de azul de metileno-Giemsa (método de Walker). O exame da gota espessa tem uma sensibilidade superior ao esfregaço e deve ser usado para a contagem de parasitas.

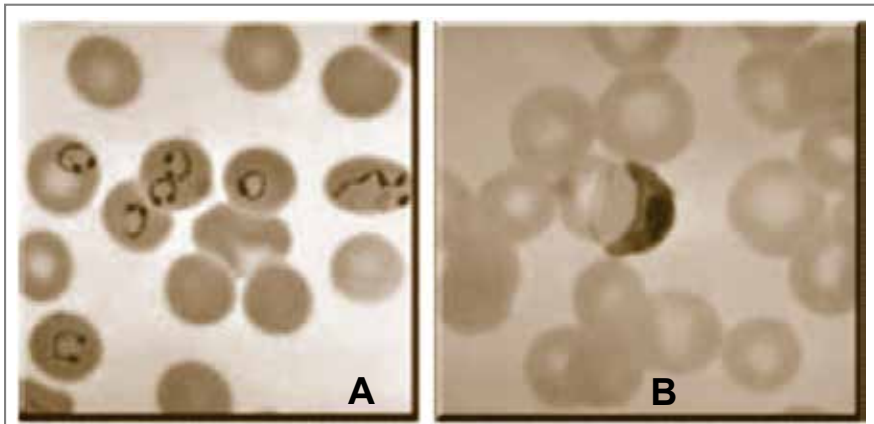


Fig. 4: Sangue periférico na malária por *P. falciparum*. Observe na **FIGURA A** a presença dos trofozoítas anelares e esquizontes jovens, às vezes dois na mesma hemácia. Observe na **FIGURA B** um gametócito alongado – “em forma de foice”.

Imunotestes rápidos são a nova metodologia diagnóstica representada pelos testes imunocromatográficos de diagnóstico rápido da malária. Esses testes são realizados em fitas de nitrocelulose contendo anticorpo monoclonal contra antígenos específicos do parasito. Os testes hoje disponíveis discriminam especificamente o *P. falciparum* e as demais espécies simultaneamente, não sendo capazes, portanto, de diagnosticar a malária mista. Pela sua praticidade e facilidade de realização, esses métodos têm sido considerados úteis principalmente em situações onde é complicado processar o exame da gota espessa, como áreas de difícil acesso ao serviço de saúde.

Testes moleculares que detectam o material genético do *Plasmodium* (ex.: PCR, ou reação em cadeia da polimerase) já se encontram disponíveis em alguns centros, porém, dado seu elevado custo e necessidade de infraestrutura laboratorial e de pessoal qualificado para interpretação, ainda é um método pouco utilizado em nosso meio.

O diagnóstico diferencial da malária deve ser feito com outras síndromes febris: *influenza*, meningite bacteriana, calazar, febre tifoide, endocardite infecciosa, tuberculose miliar, dengue, leptospirose, septicemia. Nas formas graves ictericas, o diagnóstico diferencial inclui a forma íctero-hemorrágica da leptospirose (síndrome de Weil), as hepatites virais, a febre amarela, a colangite bacteriana e a septicemia com injúria hepática.

TRATAMENTO

A primeira droga utilizada para o tratamento da malária, desde o século XVII, foi o sulfato de quinino, um alcaloide extraído da casca de uma planta chamada quina ou chinchona. Foi muito usada até o desenvolvimento de antimaláricos sintéticos, de menor toxicidade e administração mais simples, como a cloroquina. O sulfato de quinino, entretanto, voltou a assumir um lugar importante na terapia antimalárica atual, devido ao predomínio de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina.

Atualmente, contamos com diversos grupos de drogas antimaláricas, cada uma com seu espectro característico em relação às espécies de plasmódio e suas formas evolutivas.

1. Tratamento do *P. vivax* e do *P. ovale*

Cloroquina VO por 3 dias + Primaquina VO por 7 dias.

A droga de escolha é a **cloroquina** por via oral. Tanto crianças quanto adultos devem receber uma dose total de 25 mg/kg, administrada no transcorrer de três dias. Um regime farmacocineticamente adequado consiste em administrar uma dose inicial de 10 mg/kg, seguida de 5 mg/kg seis a oito horas após e 5 mg/kg em cada um dos dois dias seguintes. Outro regime mais prático, utilizado em muitas áreas, consiste em 10 mg/kg no primeiro dia, seguida de 7,5 mg/kg no segundo e terceiro dias. Ambos os regimes correspondem a uma dose total de 25 mg/kg (1.500 mg para um adulto com 60 kg).

Esta droga é geralmente muito bem tolerada e pode ser usada na gestação; sua toxicidade ocular não é problema na terapia antimalárica, pois o tempo de tratamento é extremamente curto. A cloroquina ataca os esquizontes eritrocitários, revertendo a parasitemia. Entretanto, não é eficaz contra os hipnozoítas hepáticos. A amodiaquina, pertencente ao mesmo grupo, serve como droga alternativa, com eficácia semelhante. Os casos de *P. vivax* resistente às 4-aminoquinoleínas (cloroquina, amodiaquina) são praticamente inexistentes no Brasil.

Para os pacientes que não toleram a terapia via oral, indica-se a cloroquina venosa, feita cuidadosamente na dose de 5 mg/kg diluídos em 500 ml de soro glicosado ou fisiológico, administrados em 4-6h. A infusão venosa rápida de cloroquina pode levar à assistolia.

Para combater os hipnozoítas e assim prevenir as recaídas, devemos associar a **primaquina** por via oral, na dose de 0,50 mg/kg de peso, diariamente, durante sete dias. Os parafeitos da primaquina mais conhecidos são: (1) hemólise em pacientes com deficiência de G6PD, sendo mais grave na forma mediterrânea desta deficiência enzimática; (2) metemoglobinemia, especialmente em pacientes com deficiência de nicotinamida-adenina dinucleotídeo redutase. A primaquina não deve ser utilizada na gestação, uma vez que sua segurança nesta circunstância não foi estabelecida.

2. Tratamento do *P. falciparum*

2.1. Forma Não Grave

A partir da década de 60, a cloroquina passou a ser ineficaz contra a maioria das cepas de *P. falciparum* em nosso meio, devido ao desenvolvimento de resistência. O *P. falciparum* é considerado sensível à cloroquina quando há desaparecimento da parasitemia assexuada dentro de sete dias após o início do tratamento, sem que

haja recrudescência. Veja a definição dos graus de resistência dessa espécie de plasmódio: **grau I (RI)** – quando há desaparecimento da parasitemia assexuada, porém com recrudescência, precoce (< 14 dias) ou tardia; **grau II (RII)** – há marcante redução da parasitemia, porém sem o completo desaparecimento dos parasitas assexuados; **grau III (RIII)** – não há nem redução da parasitemia. O *P. falciparum* também logo se tornou resistente à associação sulfadoxina + pirimetamina. No Brasil, 60% das cepas são resistentes a esta combinação de drogas.

Esquemas de Primeira Escolha

Artemeter + lumefantrina VO por 3 dias
OU
Artesunato + mefloquina VO por 3 dias

Esquema de Segunda Escolha

Sulfato de quinino VO por 3 dias
+
Doxiciclina VO por 5 dias
+
Primaquina VO dose única no sexto dia

Atualmente, o tratamento de primeira linha da malária *falciparum* não complicada é feito com derivados da artemisinina. O tradicional esquema contendo quinino, doxiciclina e primaquina passou a ser de segunda linha...

A **artemisinina** (*qinghaosu*) é uma substância isolada da planta *Artemisia annua* utilizada há centenas de anos pelos chineses no tratamento da malária. Sua ação antimalárica se relaciona à inibição da enzima adenosina-trifosfatase de cálcio, essencial para o metabolismo do parasita... Esta classe age como esquizotocida sanguíneo potente e de ação rápida, eliminando o parasita em 24-48 horas, na grande maioria dos casos. Não possui ação hipnozoitocida, mas parece ter efeito contra os gametócitos no *P. falciparum*. O **artemeter** é formulado como comprimido ou solução oleosa em ampola (administração intramuscular) e, atualmente, em combinação com dose fixa de **lumefantrina** (*Coartem*). Enquanto isso, o artesunato possui apresentações em comprimidos, cápsulas e ampolas de ácido artesúnic anidro acompanhado de diluente alcalino (administração intravenosa).

SAIBA MAIS...

O **Atovaquone-Proguanil** (Malarone) é uma droga nova liberada nos EUA, Europa e alguns países da Ásia para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* em adultos (e também para quimioprofilaxia). Diversos estudos têm mostrado uma eficácia > 95% sem efeitos adversos significativos. Porém, esta droga ainda não se encontra disponível no Brasil.

Em relação aos efeitos adversos, essas drogas podem causar a *síndrome do chinchonismo*, representada por zumbido, *deficit* auditivo transitório, distúrbios visuais discretos e tremores, hipoglicemia grave (por estímulo à secreção

pancreática de insulina) e arritmias cardíacas. A mefloquina pode levar a efeitos gastrointestinais, prurido e bradiarritmias e, mais raramente, distúrbios psiquiátricos. Não deve ser usada em crianças com menos de 15 kg, pacientes com distúrbios de condução cardíaca, distúrbios psiquiátricos ou epilepsia.

2.2. Forma Grave

Devemos ter em mente que a forma grave da malária *falciparum* é potencialmente fatal e, portanto, deve ser pronta e agressivamente tratada. O objetivo é a negatização da parasitemia o mais rápido possível.

Com este intuito, as drogas de primeira escolha são os derivados da artemisinina para uso parenteral.

Primeira escolha – Derivados da artemisinina

- **Artesunato endovenoso:** 2,4 mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg, administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2 mg/kg, durante seis dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

- **Artemeter intramuscular:** 3,2 mg/kg (dose de ataque), por via intramuscular. Após 24 horas aplicar 1,6 mg/kg por dia, durante mais quatro dias (totalizando cinco dias de tratamento). Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Observações: Em ambas as situações devemos associar **clindamicina** na dose de 20 mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso), infundida gota a gota, em uma hora, durante sete dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos pela via oral.

Segunda escolha – Quinina endovenosa associada à clindamicina endovenosa

Devemos administrar quinina endovenosa, na dose de 20 mg/kg de dicloridrato de quinina (dose de ataque), diluída em 10 ml/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 ml de SG 5%), por infusão endovenosa, durante quatro horas. Após oito horas do início da administração da dose de ataque, administrar uma dose de manutenção de quinina de 10 mg de sal/kg, diluídos em 10 ml de SG 5%/kg, por infusão endovenosa (máximo de 500 ml de SG 5%), durante quatro horas. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada oito horas, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, deve-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10 mg de sal/kg a cada oito horas, até completar um tratamento de sete dias.

A clindamicina é feita na dose de 20 mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso), infundida gota a gota, em uma hora, durante sete dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Observações: esquema indicado para gestantes no primeiro trimestre. Em crianças com idade inferior a um mês devemos administrar o quinino em monoterapia, visto que a clindamicina não pode ser usada nesta faixa etária.

Não podemos esquecer do tratamento de suporte... Deve-se atentar para a reposição de glicose, já que a hipoglicemia é bastante frequente tanto pela forma grave da malária quanto pelo uso de quinino. A anemia grave sintomática, geralmente com Ht < 20% ou Hb < 5,0 g/dl, deve ser tratada com reposição de concentrados de hemácia. A hidratação venosa com reposição eletrolítica é importante, mas deve-se ter o cuidado de evitar a hiper-hidratação, para não agravar uma possível malária pulmonar ou renal intrínseca. A insuficiência renal oligúrica pode ser inicialmente abordada com uma prova de volume, seguida pela administração de diuréticos de alça. Nos casos graves, indicamos a diálise. A hemodiálise é o método escolhido, já que o comprometimento do peritônio reduz a eficácia da diálise peritoneal. A ventilação mecânica está geralmente indicada nos pacientes com malária pulmonar. Para a malária cerebral, as medidas convencionais de “proteção cerebral” são fundamentais: anticonvulsivantes, tratamento agressivo da hipertermia e da hipoglicemia, correção de distúrbios eletrolíticos, sedação adequada, decúbito a 30° etc.

3. Tratamento do *P. malariae*

O tratamento do *P. malariae* é idêntico ao que foi recomendado para o *P. vivax* e o *P. ovale*,

exceto pelo uso de primaquina, já que não existem as formas hipnozoítas hepáticas na infecção pelo *P. malariae* – isto é, o tratamento é feito apenas com cloroquina VO por três dias...

PROFILAXIA

A profilaxia da malária contém medidas populacionais e individuais, centrando-se: (1) no combate ao mosquito transmissor; (2) em medidas que reduzem a exposição à picada do mosquito; e (3) a quimioprofilaxia. A vacina contra a malária está sendo pesquisada.

1. Medidas Contra o Mosquito

A profilaxia da malária começa evitando a transmissão da doença pela picada do *Anopheles* infectado. Para limitar o contato do homem com o vetor, deve-se levar em conta os hábitos dos anofelinos, que não picam por sobre as roupas e geralmente possuem atividade crepuscular-noturna e peridomiciliar. Portanto, é recomendado que nas regiões malarígenas o alojamento seja em locais que tenham paredes completas com janelas e portas teladas, além da utilização de mosquiteiros e de inseticidas domésticos – geralmente do grupo das piretrinas (permetrina, daltametrina) ou o DDT. Recentemente comprovou-se a alta eficácia do uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas piretrínicos, mesmo em programas de proteção coletiva contra a malária. Outras medidas adotadas contra o mosquito da malária são o uso de larvicidas e o aterro ou drenagem de coleções de água parada.

A utilização de calças compridas e camisas longas limita a área corporal exposta ao mosquito, mas esta medida é difícil de ser adotada nas zonas malarígenas, pois são de clima bastante quente e úmido. O uso de repelentes é uma medida eficaz na profilaxia da malária,

Antimaláricos do Mercado Brasileiro

Droga	Espectro
Alcaloides da chinchona - Quinino - Quinidina	Esquizonticida eritrocitário de ação rápida (todas as espécies). Gametocida (<i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>).
4-Aminoquinoleínas - Cloroquina - Amodiaquina	Esquizonticida eritrocitário de ação rápida (todas as espécies). Gametocida (<i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>).
8-Aminoquinoleínas - Primaquina	Gametocida (todas as espécies – inclusive <i>P. falciparum</i>). Hipnonticida (<i>P. vivax</i>) e esquizonticida hepático. Esquizonticida eritrocitário (somente em doses supraterapêuticas). Esporonticida (impede o desenvolvimento dos oocistos no mosquito).
4-Quinoleíno-metanóis - Mefloquina	Esquizonticida eritrocitário de ação rápida (todas as espécies). (eficaz contra algumas formas de <i>P. falciparum</i> multirresistentes). Gametocida (<i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>).
Derivados da artemisinina - Artesunato - Artemeter	Esquizonticida eritrocitário de ação ultrarrápida (todas as espécies). (eficaz contra algumas formas de <i>P. falciparum</i> multirresistentes). Gametocida (<i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>).
Antagonistas do folato - Sulfa + pirimetamina	Esquizonticida eritrocitário de ação lenta (todas as espécies). Esporonticida (impede o desenvolvimento dos oocistos no mosquito).
Antibióticos - Tetraciclina - Clindamicina	Esquizonticidas eritrocitários de ação lenta (todas as espécies).

impedindo também outras doenças transmitidas por mosquitos, como a leishmaniose. Deve-se prestar atenção às instruções do fabricante quanto à duração do efeito do repelente e quanto às condições (sudorese, exposição à água) que reduzem o seu tempo de ação.

2. Quimioprofilaxia

Em primeiro lugar, devemos ressaltar que a quimioprofilaxia não previne completamente a doença. Ela simplesmente visa reduzir a chance de adoecer por malária ou, caso isso aconteça, que os sinais e sintomas sejam mais brandos.

Para quem está indicada a quimioprofilaxia da malária?

A Quimioprofilaxia (QPX) deve ser reservada para situações específicas, nas quais o risco de adoecer de malária grave por *P. falciparum* for superior ao risco de eventos adversos graves, relacionados ao uso das drogas quimioproláticas. No Brasil, onde a malária tem baixa incidência e há predomínio de *P. vivax* em toda a área endêmica, deve-se lembrar que a eficácia da profilaxia para essa espécie de *Plasmodium* é baixa... Assim, pela ampla distribuição da rede de diagnóstico e tratamento para malária, não se indica a QPX para viajantes em território nacional. Entretanto, a QPX poderá ser, excepcionalmente, recomendada para viajantes que visitarão regiões de alto risco de transmissão de *P. falciparum* na Amazônia Legal, que permanecerão na região por tempo maior que o período de incubação da doença (e com duração inferior a seis meses) e em locais cujo acesso ao diagnóstico e tratamento de malária estejam distantes mais de 24 horas.

Qual é o esquema quimioprolático mais indicado?

O esquema quimioprolático depende de qual ou quais são as espécies de plasmódio a serem prevenidas e qual o seu perfil de resistência aos antimaláricos naquela região específica. Veja os esquemas propostos:

Esquemas de Quimioprofilaxia da Malária

*Começar 1 semana antes da viagem para área endêmica

*Manter até 4 semanas após a saída da área endêmica

- 1- **Cloroquina** – 5 mg/kg (até 300 mg) 1x/semana.
- 2- **Mefloquina** – 5 mg/kg (até 250 mg) 1x/semana.
- 3- **Doxiciclina** – 100 mg/dia.

Em relação à gradação de risco e aos padrões de resistência dos plasmódios aos antimaláricos, as regiões malarígenas do globo terrestre são classificadas em **área A**, **área B** e **área C**. Na primeira, participam América Central, Oriente Médio, Egito, Iraque, Irã e Norte da China – nestes locais o risco é baixo e sazonal e existem raros casos de *P. falciparum* resistente à cloroquina. Na segunda, estão Paquistão, Índia, Malásia, Sri Lanka, Indonésia, Leste do Afeganistão, Sudeste da Península Arábica – o risco é baixo e o *P. falciparum* é moderadamente resistente à cloroquina. **Na área C, encontra-se a Bacia Amazônica brasileira, África Negra, Sudeste da Ásia, Sul da China, Irian Jaia, Papua-Nova Guiné e Vanatu.** Nestas regiões, o risco é alto e o *P. falciparum* em geral é resistente à cloroquina.

De uma forma geral, para indivíduos que visitam as áreas A ou B, a quimioprofilaxia pode ser feita com a cloroquina. No caso da área C (ex.: Bacia Amazônica), o esquema quimioprolático de escolha é o da **mefloquina** e o de segunda escolha, o da doxiciclina (especialmente na Tailândia, Camboja e Mianmar). Nos casos de exposição de alto risco, pode-se acrescentar a **primaquina** 15 mg/dia por 7-14 dias, após o término do esquema, agindo contra os hipnozoítas do *P. vivax*, que podem ser os responsáveis pelo aparecimento tardio da doença.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
5. Papadakis MA, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.



Cap. 7

EBOLA, CHIKUNGUNYA E ZIKA

EBOLA, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Tendo em vista a grande repercussão dessas doenças “emergentes”, faremos neste capítulo um resumo compacto acerca de seus principais conceitos.

1. EBOLA

VIROLOGIA. O gênero Ebola pertence à família *Filoviridae* (“vírus filamentosos” – **FIGURA 1**), a qual inclui também o gênero *Marburg*. Ambos são capazes de provocar uma doença febril aguda extremamente grave, associada a uma altíssima letalidade (cerca de 70% nos dias de hoje). Cinco espécies de Ebola já foram descritas: *zaire*, *sudan*, *ivory coast*, *bundibugyo* e *reston*. Com exceção desta última, as demais são patogênicas para o homem. A espécie *zaire* foi a responsável pela epidemia que assolou o oeste africano entre 2014 e 2015 – a maior já registrada em todos os tempos, cujo número de casos, inclusive, superou o somatório de todas as epidemias anteriores em conjunto.



Fig. 1: Fotomicrografia do vírus Ebola (Filovírus).

Até o momento, a transmissão do Ebola está praticamente confinada à África subsaariana. A maioria dos casos tratados em outros países foram “importados” daquela região (alguns profissionais de saúde se infectaram ao cuidar desses pacientes em seus respectivos países, porém, a doença não se espalhou para a população). Além dos surtos em humanos, sabemos que este vírus também provoca *epizootias* (epidemias em animais), particularmente primatas. Aliás, acredita-se que a recente diminuição na população de chimpanzés e gorilas observada na África central possa ser explicada por um aumento na circulação local do Ebola.

RESERVATÓRIO. Um dos maiores mistérios acerca do Ebola é seu reservatório natural... O vírus *Marburg* (parente do Ebola) possui como reservatório os **morcegos**, porém, esta associação não foi comprovada para o Ebola, ainda que seja provável. O exato modo como a doença é transmitida do reservatório para os primatas e humanos também permanece indefinido, mas acredita-se que o consumo de carne de

morcego por uma ou mais pessoas possa ter sido o estopim da última epidemia.

DISSEMINAÇÃO. Apesar de não sabermos como a doença costuma ser adquirida pelo caso-índice (o primeiro a aparecer numa epidemia), está claro que sua rápida disseminação ocorre de **pessoa a pessoa**, através do contato com fluidos corporais ou mesmo a pele do indivíduo doente ou seu cadáver. Vale dizer que o ritual de lavagem dos mortos por parentes e amigos antes do enterro – típico nas culturas africanas – influenciou significativamente na magnitude da última epidemia (**FIGURA 2**).



Fig. 2: Um burial team – equipe especializada em conduzir funerais seguros de vítimas do Ebola.

O mero contato com a pele do doente pode levar à contaminação das mãos desprotegidas! Não se sabe se isso é devido à proliferação direta do vírus na epiderme, ou à contaminação da pele com secreções infectantes (ou as duas coisas). Seja como for, acredita-se que, com vírus adsorvido à pele, a penetração no corpo da nova vítima se dá a partir do momento em que ela inadvertidamente toca em sua própria mucosa oral, nasal e/ou ocular. Felizmente, apesar de teoricamente possível, a transmissão do Ebola durante as epidemias NÃO foi documentada pela via respiratória ou por intermédio de vetores como os mosquitos.

Diversas evidências confirmam que o Ebola pode ser transmitido por meio de aerossóis. Isso já aconteceu com profissionais de saúde que realizaram procedimentos geradores de aerossóis no paciente, como intubação orotraqueal, aspiração de vias aéreas ou mesmo cirurgias (em 1995 toda uma equipe cirúrgica foi contaminada ao realizar uma laparotomia exploradora num portador de Ebola que havia sido erroneamente diagnosticado como “abdome agudo”. A via de contaminação foi a inalação de aerossóis que emanaram do campo operatório manipulado).

A chance de contaminação varia conforme o tipo de fluido corporal (fato relacionado à carga viral do fluido). Em geral, os mais infectantes são **sangue, fezes e vômito**. No entanto,

partículas virais também são encontradas na *urina, sêmen, saliva, humor aquoso, leite materno, suor e lágrimas*. Em alguns destes, inclusive, pode haver persistência prolongada do vírus mesmo após o desaparecimento da viremia... Por exemplo: foi relatada a transmissão sexual (através do contato com sêmen infectado) cerca de 200 dias após a cura da doença no paciente fonte!

Outra questão relativa à transmissão do Ebola diz respeito ao papel dos FÔMITES (superfícies e objetos contaminados). Seu verdadeiro impacto na dinâmica das epidemias não é conhecido, porém, é certo que a transmissão por fômites ocorre e pode ser evitada através de uma adequada higienização do ambiente.

Todos esses fatos fazem com que um grupo sob risco particularmente alto de adquirir a infecção seja justamente o dos **profissionais de saúde!** Na epidemia de 2014-2015, cerca de 3% dos casos ocorreram nesses trabalhadores (risco 100 vezes maior que o da população geral). A falta de equipamentos de proteção individual (ou seu uso incorreto), assim como o erro ou atraso diagnóstico, constituem os principais determinantes das taxas de transmissão potencialmente muito altas no ambiente nosocomial.

Outra via descrita para aquisição do Ebola é a **parenteral**. Em 1976, houve um surto num hospital missionário no Zaire (atual República Democrática do Congo) onde todo paciente que se apresentava com febre recebia antimaláricos parenterais através de agulhas e seringas reaproveitadas, as quais eram lavadas na mesma bacia com água. Certo dia chegou um paciente com febre por Ebola... Mais de 100 pessoas foram infectadas dessa maneira, desenvolvendo uma forma **FULMINANTE** da doença (todos morreram). Os missionários e seus ajudantes também foram infectados, mas nestes a via de transmissão foi o contato com os doentes. Há relatos ainda de transmissão por acidente perfurocortante em profissionais de laboratório que manipularam amostras contaminadas. A OMS classifica as amostras suspeitas de Ebola como nível 4 de biossegurança (nível máximo).

PATOGÊNESE. Após penetrar no organismo através de mucosas, pele não íntegra e/ou pela via parenteral, o Ebola se replica em diversos tipos celulares ao mesmo tempo, gerando necrose e posterior liberação de um grande número de partículas virais (o que explica a intensa viremia).

Macrófagos e células dendríticas (presentes em todos os órgãos e tecidos do corpo) são alvos preferenciais do vírus, porém, outros tipos celulares também são diretamente infectados, como fibroblastos, hepatócitos, células endoteliais, epiteliais e do córtex adrenal, levando a um quadro de **necrose multitecidual simultânea**. Como consequência, sobrevém uma verdadeira **tempestade de citocinas pró-inflamatórias**, gerando *Resposta Inflamatória Sistêmica*

(SIRS). O desfecho evolutivo é o surgimento de uma síndrome de extravasamento capilar (vasodilatação + aumento de permeabilidade), que culmina em instabilidade hemodinâmica, coagulação intravascular disseminada, falência orgânica múltipla e óbito.

Chama atenção o fato de que o trato gastrointestinal é acometido de forma bastante proeminente e precoce (ver adiante, em “Manifestações Clínicas”). Não se sabe ao certo se isso é causado por: (1) proliferação viral direta no epitélio do tubo digestivo; (2) ação de citocinas pró-inflamatórias; ou (3) as duas coisas juntas. O fato é que a diarreia e os vômitos que caracterizam a doença agravam o prejuízo à homeostase circulatória do paciente, acrescentando hipovolemia verdadeira e distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos agudos.

Por fim, hoje já está claro que o Ebola é capaz de inibir diversos passos da resposta imune adaptativa (ex.: a necrose maciça e precoce das células dendríticas, que são “apresentadoras de antígeno”, bloqueia o início da montagem de uma resposta imune específica contra o vírus). Tal característica justifica o curso inexoravelmente progressivo que a doença assume na maioria das vezes (ao contrário de outras viroses agudas, a infecção por Ebola piora com o passar do tempo, ao invés de melhorar). A maioria dos pacientes que morre por Ebola sequer chega a produzir anticorpos contra o vírus, porém, os sobreviventes produzem tais anticorpos, e parece que esta habilidade é justamente o “divisor de águas” que determina se a evolução será para a cura ou óbito...

Dito de outro modo, podemos afirmar que – dentre múltiplos mecanismos patogênicos – a infecção por Ebola exerce um poderoso efeito imunodepressor, gerando um ciclo vicioso que favorece a sua própria progressão!

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O período de incubação é de **2 a 21 dias**. Antes do início dos sintomas o paciente **NÃO É** considerado “infectante”, porém, a partir do momento em que os sintomas aparecem, assume-se que existem vírus em todos os seus fluidos corporais (e as precauções de contato se tornam necessárias). Os sintomas começam de forma abrupta, manifestando-se inicialmente como uma *síndrome febril aguda inespecífica* (febre, calafrios, mal-estar geral, cefaleia, mialgia). Alguns pacientes apresentam febre alta acompanhada de bradicardia relativa (*sinal de Faget*). Ainda nos primeiros dias sobrevém um intenso quadro de *náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal*.

Um *rash maculopapular difuso*, não pruriginoso e descamativo, pode aparecer entre o **quinto e o sétimo dia** de doença. *Fenômenos hemorrágicos* ocorrem em **20%**, em média, sendo o mais frequente a hematoquezia (6% dos pacientes). As hemorragias, no entanto, tendem a acontecer somente na fase terminal... *Manifestações neurológicas* (sinais e sintomas de meningoencefalite, como alteração da cons-

ciência, rigidez de nuca e crises convulsivas) são eventos igualmente tardios, aparecendo, em geral, após o décimo dia de evolução.

Um fato curioso é que muitos pacientes que se curam da infecção por Ebola apresentam *manifestações oftalmológicas tardias* (ex.: 14 semanas após o diagnóstico). Em geral, os sinais e sintomas são de uveíte aguda (visão turva, fotofobia) e a análise do humor aquoso detecta a presença de vírus íntegro potencialmente infectante.

Existem indícios (ainda pouco esclarecidos) de que algumas pessoas desenvolvem formas espontaneamente brandas da infecção. Estudos estão sendo feitos com indivíduos que cuidaram de vítimas da epidemia de 2014-2015 e não desenvolveram a doença. O objetivo é determinar se eles realmente foram infectados e, caso positivo, por que a doença não foi grave...

LABORATÓRIO. As principais alterações laboratoriais observadas na infecção por Ebola são: (1) leucopenia; (2) trombocitopenia; (3) aumento das aminotransferases; (4) azotemia; (5) Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD); (6) hipoalbuminemia; e (7) hiperamilasemia.

A **leucopenia** é o achado mais comum, sendo geralmente à custa de uma intensa linfopenia. Os neutrófilos, por sua vez, podem estar aumentados. O esfregaço de sangue periférico revela a presença de granulócitos anômalos e imaturos, como células plasmacitoides ou mesmo imunoblastos. A contagem plaquetária fica em torno de 100.000 a 50.000 por mm³, atingindo um nadir entre o sexto e o oitavo dias após o início dos sintomas. O aumento das aminotransferases é devido à necrose hepatocitária multifocal explicada pelo tropismo do Ebola por hepatócitos. Tal qual em outras formas de CIVD, além de trombocitopenia ocorre alargamento do TAP e do PTT, bem como um aumento dos PDF (Produtos de Degradação da Fibrina, como o D-dímero). A disfunção renal apresenta um padrão “pré-renal” (relação ureia/creatinina elevada no plasma). Isso acontece devido à profunda espoliação volêmica decorrente da diarreia e vômitos. Distúrbios eletrolíticos graves (hipocalemia, hipomagnesemia) são secundários às perdas gastrointestinais, e acarretam risco de morte súbita por arritmias cardíacas.

HISTÓRIA NATURAL. A maioria dos pacientes evolui de forma inexoravelmente progressiva, vindo a falecer em torno da **segunda semana** de doença. Os pacientes que conseguem se curar em geral o fazem por volta da segunda semana também. Já comentamos que aqueles que morrem geralmente são os que não conseguem produzir anticorpos contra o Ebola, ao passo que os sobreviventes são aqueles que conseguem produzir esses anticorpos. Para estes, a *fase de convalescência* é prolongada!

Durante semanas experimenta-se fadiga, fraqueza e dificuldade para recuperar o peso perdido. É comum ainda uma descamação cutânea generalizada, associada à perda de pelos. Acredita-se que isso seja devido à necrose dos apêndices dérmicos. Alguns pacientes manifestam sinais e sintomas do tipo “doença do soro” (ex.: artralgia/artrite), secundários à deposição tecidual de imunocomplexos contendo antígenos do Ebola e anticorpos especificamente direcionados contra eles...

DIAGNÓSTICO. Deve-se suspeitar de infecção por Ebola em todo indivíduo febril que esteve numa área de transmissão da doença, ou que tenha tido contato com um paciente infectado, nos últimos 21 dias antes do início dos sintomas. O diagnóstico é confirmado por **RT-PCR no sangue** (*Reverse Transcriptase PCR*), um método que amplifica o material genético dos vírus de RNA. O RT-PCR pode ser negativo nos primeiros três dias de doença (devido ser repetido se a suspeita clínica for grande), porém, um resultado negativo após 72h essencialmente descarta o diagnóstico de Ebola.

Todo caso provável ou confirmado deve ser posto em isolamento – ver adiante. Indivíduos assintomáticos, mas que tiveram qualquer grau de exposição desprotegida ao Ebola, devem ser monitorados durante 21 dias após a última exposição conhecida, sendo mantidos, idealmente, em regime de “quarentena”. Estes indivíduos devem avaliar duas vezes ao dia sua temperatura corpórea (em busca de febre) bem como o surgimento de qualquer outro sinal ou sintoma. Ao menor indício de doença ativa devem ser levados ao hospital em completo isolamento. Após 21 dias assintomático, o paciente pode ser liberado da quarentena.

TRATAMENTO. Como ainda não dispomos de um tratamento antiviral específico comprovadamente eficaz, a base da terapia consiste em medidas de suporte clínico. Os aspectos mais importantes dessa conduta são: (1) evitar/reverter a depleção volêmica (a fim de impedir a instalação do choque circulatório); e (2) evitar/reverter distúrbios eletrolíticos. A perda volêmica é em grande parte secundária à espoliação gastrointestinal (diarreia e vômitos). Logo, drogas antidiarreicas (ex.: loperamida) e antieméticas (ex.: metoclopramida, ondansetron) são úteis como adjuvantes terapêuticos!

Nas fases iniciais, tanto a hidratação quanto os adjuvantes podem ser dados pela via oral, porém, nos pacientes gravemente enfermos, a via parenteral precisa ser utilizada. No geral, os mesmos cuidados intensivos indicados para qualquer doente crítico devem ser igualmente empregados no suporte às vítimas do Ebola (ex.: intubação orotraqueal, aminas vasoativas, monitorização hemodinâmica invasiva, hemodiálise, transfusão de hemocomponentes). Vale lembrar que, devido à imunodepressão que acompanha tanto a doença em si quanto o próprio estado crítico, tais pacientes com frequên-

cia desenvolvem infecções secundárias, como a *sepsis bacteriana*. Se houver suspeita de superinfecção, a associação empírica de antimicrobianos de amplo espectro (com cobertura contra germes hospitalares) deve ser acrescentada.

O uso rotineiro de antimicrobianos de amplo espectro em todos os pacientes com Ebola que evoluem para estado crítico foi prática comum em epidemias passadas, contudo, devido à falta de embasamento científico, tal conduta não foi adotada na recente epidemia (o uso de ATB passou a ser mais “racional”, com base nas características clínicas de cada paciente).

Em caráter emergencial, diversos fármacos foram testados na recente epidemia, alguns de forma “organizada”, produzindo pequenos estudos experimentais, e outros de forma “compassiva”, como última tentativa de salvar a vida do paciente. A seguir citaremos os principais, descrevendo algumas de suas características (Tabela 1).

FATORES PROGNÓSTICOS. Dados coletados nas últimas epidemias destacam a existência de três fatores prognósticos principais:

1. Idade;
2. Manifestações Gastrointestinais;
3. Carga Viral.

Viu-se que a chance de óbito aumenta em função da idade. Em Serra Leoa, por exemplo, a

letalidade em pacientes com < 21 anos foi de 57%, ao passo que aqueles com > 45 anos morreram em 94% das vezes. A presença de manifestações gastrointestinais (vômitos e diarreia, que promovem espoliação volêmica e distúrbios eletrolíticos) também aumenta a letalidade (94% se houver diarreia, *versus* 65% na ausência de diarreia). Uma carga viral ≥ 10 milhões de cópias/ml nitidamente se associa a um aumento expressivo na letalidade.

QUANDO O PACIENTE PODE RECEBER ALTA? A recuperação, quando acontece, geralmente se dá em torno do sexto ao décimo após o início dos sintomas. Para que o doente seja liberado do hospital com segurança é preciso que os sinais e sintomas clínicos tenham desaparecido e duas amostras de RT-PCR no sangue, coletadas com intervalo mínimo de 48h, tenham sido negativas.

PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO. Pacientes com infecção suspeita ou confirmada devem ser internados em centros de referência e colocados em isolamento completo. Idealmente isso significa o seguinte: (1) quarto individual com banheiro privativo; (2) restrições à saída deste ambiente; (3) manejo especial do lixo e dos dejetos produzidos; (4) descontaminação ambiental após o óbito ou alta. Se algum procedimento gerador de aerossóis for necessário (ex.: IOT + VM, aspiração de vias aéreas) o quarto deverá ser dotado de isolamento para doenças de transmissão aérea (antessala com duas portas fechadas, pressão negativa, filtro HEPA).

Tab. 1 Fármacos Testados na Recente Epidemia de Ebola

Favipiravir e Brincidofovir	O favipiravir é um análogo de nucleosídeo que já está sendo usado no tratamento do <i>Influenza</i> em alguns países. O brincidofovir é um análogo de nucleotídeo desenvolvido para tratar o CMV e outros vírus de DNA. De forma inesperada (e ainda sem explicação) ele parece bloquear a replicação do Ebola (um vírus RNA).
ZMapp	Trata-se de uma mistura de três anticorpos monoclonais direcionados contra glicoproteínas de superfície do Ebola. Foi o primeiro fármaco que comprovadamente evitou a morte de macacos infectados pelo vírus, num momento em que a doença já se encontrava clinicamente estabelecida.
TKM-Ebola	Trata-se de uma mistura de pequenas sequências específicas de RNA que têm a função de interferir na síntese do RNA mensageiro relacionado a um determinado gene (os chamados "si-RNA": <i>Short Interfering RNA</i>). O TKM-Ebola bloqueia a transcrição de três genes específicos do vírus, porém, atualmente está liberado apenas para uso "compassivo", pois aparentemente provoca febre em seres humanos. Outros "oligonucleotídeos antissense" também estão sendo desenvolvidos (os PMO's), apresentando mecanismo de ação semelhante ao TKM-Ebola.
Plasma ou Sangue Total de Pacientes Convalescentes	Vimos que a chance de sobrevivência ao Ebola parece estar relacionada à capacidade de produzir ou não anticorpos direcionados contra o vírus. Pela lógica, se utilizarmos o sangue ou o plasma de um sobrevivente (os quais funcionam como um "soro hiperimune") teoricamente poderemos abrandar a replicação viral ou mesmo bloqueá-la, dando tempo para que o receptor se recupere e monte sua própria resposta imune adaptativa. Todavia, as evidências a respeito da eficácia dessa abordagem são largamente controversas.

Tab. 2 EPI contra o Ebola

Cobrir TODA a superfície corpórea:

- Capote impermeável ou, de preferência, um traje impermeável de corpo inteiro; capuz descartável que cubra toda a cabeça e o pescoço (caso um capote impermeável esteja sendo utilizado); luvas "duplas"; protetores de calçado; máscara facial total; respirador N95 ou PAPR (*Powered Air-Purifying Respirator*). Macacões impermeáveis podem ser acrescentados ao conjunto caso o paciente esteja vomitando ou evacuando em grande quantidade, ou caso o ambiente esteja muito contaminado.

Os profissionais de saúde devem receber treinamento rigoroso e periódico acerca da técnica de colocação e retirada dos EPI (Equipamentos de Proteção Individual). No dia a dia, tal procedimento deverá ser feito sob a supervisão de um segundo profissional treinado, que observa um *check-list* e, caso necessário, orienta o colega antes que ele se contamine... EPI não descartáveis devem ser descontaminados após cada uso. Na **Tabela 2** listamos os EPI recomendados. Cumpre lembrar que as mãos devem ser higienizadas com álcool gel, sempre.

O Ebola é excretado no leite materno, onde inclusive pode persistir durante meses após a cura da doença. No entanto, ainda não está claro o verdadeiro risco de transmissão por esta via. O fato é que, sempre que possível, recomenda-se a interrupção do aleitamento. Não existem recomendações definitivas quanto à prevenção da transmissão sexual e, até que mais informações sejam obtidas, sugere-se que os pacientes que sobreviveram à doença evitem (ou posterguem ao máximo) qualquer forma de contato sexual (ou que pelo menos usem camisinha).

VACINAÇÃO. Diversas vacinas estão sendo estudadas contra o Ebola! A mais promissora é a vacina **rVSV-ZEBOV**, que utiliza uma cepa recombinante de VSV (Vírus da Estomatite Vesicular) geneticamente modificada para expressar antígenos de superfície do Ebola. Num estudo inicial (que envolveu 7.500 indivíduos) demonstrou-se proteção de **100%** para a referida vacina, com excelente perfil de segurança. Ainda não há diretriz oficial sobre vacinação.

2. CHIKUNGUNYA

VIROLOGIA. O Chikungunya (CHIKV) é um arbovírus de RNA fita única pertencente ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae*. Em nosso meio, seus principais vetores são os mesmos mosquitos que transmitem a dengue: *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* (**FIGURA 3**). No entanto, particularmente no continente africano, outras espécies de *Aedes* e outros tipos de mosquito também podem estar envolvidos em sua transmissão, como espécies dos gêneros *Culex*, *Mansonia* e *Anopheles*, por exemplo. Em seu ciclo natural o homem é o hospedeiro definitivo, enquanto os primatas não humanos e outros vertebrados como roedores, pássaros e pequenos mamíferos representam hospedeiros intermediários. No meio urbano, o vetor transmite a doença de pessoa a pessoa, sem precisar do hospedeiro intermediário.

EPIDEMIOLOGIA. O vírus foi descrito pela primeira vez em 1952, na Tanzânia (África Ocidental), sendo uma doença primariamente endêmica naquela região. Nos anos subsequentes, surtos eventuais e autolimitados foram descritos em outras regiões africanas e no sudeste asiático. No entanto, de 2004 em diante, observa-se uma expansão geográfica extremamente ampla dessa arbovirose... Tudo começou com uma epidemia maciça em algumas ilhas

do oceano Índico (Lamu, Reunião e Comoro – onde quase 100% da população se infectou). Na sequência, a doença se espalhou rapidamente pela Índia e pela Ásia, aparecendo de forma transitória na Itália e na França (nestes locais o surto foi espontaneamente interrompido com a chegada do inverno europeu, uma época do ano em que a densidade populacional do vetor diminui). Sem muita surpresa, a partir de 2013 o CHIKV se estabeleceu nas Américas, e agora faz parte do rol de “doenças tropicais” que ameaçam a população brasileira.



Fig. 3: *Aedes albopictus*, também conhecido como “mosquito-tigre”, fazendo seu repasto sanguíneo.

A febre de chikungunya é uma doença de notificação compulsória. Esta notificação deve ser semanal, exceto nos casos de óbito, manifestações “atípicas” ou ocorrência em área não endêmica, quando a notificação passa a ser imediata (em até 24h)!



A circulação do CHIKV depende da existência do mosquito transmissor. Como os *Aedes* estão presentes quase que no mundo inteiro (regiões tropicais, subtropicais e temperadas), sempre houve o potencial de disseminação global da doença a partir de seu foco de origem, o oeste africano. Acredita-se que isso só veio a acontecer de forma consistente nos últimos anos devido a dois fatores principais: (1) aumento do turismo nas áreas endêmicas, o que fez com que o vírus fosse “exportado” para novos territórios; (2) surgimento de uma mutação (A226V) que aumentou sua capacidade de replicação nas glândulas salivares do *A. albopictus*, facilitando o surgimento de uma cadeia de transmissão fora da África.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O período de incubação varia de 1 a 12 dias. A *fase aguda* é marcada pelo início abrupto de **febre alta** (até 40°C), que dura no máximo dez dias (média de sete dias). Por volta do 2º ao 5º dia sobrevém um quadro de intensa **poliartralgia**, que predomina em mãos, punhos e tornozelos. O acometimento tende a ser simétrico e distal, e em 30-50% das vezes o esqueleto axial também é envolvido. O exame físico costuma revelar **edema periarticular** (30-95% dos casos), sendo os derrames sinoviais volumosos menos frequentes (cerca de 15% apenas). A dor articular associada à chikungunya pode ser intensa e **INCAPACITANTE!** Queixas gastrointestinais e linfadenopatia (principalmente cervical) são outras manifestações que podem ser encontradas.

Um **rash eritematoso maculopapular** aparece em 40-75% dos pacientes, iniciando-se por volta do 3º dia e durando entre três a sete dias. Pode haver prurido e formação de bolhas (principalmente em crianças).

Após o término da fase aguda febril é comum a **persistência de queixas articulares** (*fase subaguda*), como rigidez matinal, dor e edema, geralmente nas mesmas articulações anteriormente afetadas! Este quadro pode ter um curso contínuo ou intermitente, e pode ser acompanhado por tenossinovite hipertrófica (ex.: que no punho complica com a **síndrome do túnel do carpo**). A duração é variável, com a maioria dos casos regredindo em até três meses.

Uma pequena parcela experimenta poliartralgia/artrite por > 3 meses, entrando na fase *crônica* da doença. Estes pacientes podem evoluir com deformidades (*artropatia crônica destrutiva*), semelhante à artrite reumatoide ou artrite psoriásica, mas a maioria se recupera sem sequelas. Cerca de 20% desenvolve **fenômeno de Raynaud**, que aparece no segundo ou terceiro mês após a fase aguda. Outras queixas descritas na fase crônica são: *fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, dor neuropática, alterações cerebelares, distúrbios do sono, déficit de atenção e memória, depressão e turvação visual*. A fase crônica pode durar até três anos!

Os principais fatores de risco relacionados a uma evolução crônica (> 3 meses de duração) são:

1. Idade > 45 anos;
2. Doença articular prévia;
3. Maior intensidade dos sintomas na fase aguda.

Apesar da morbidade osteoarticular persistente, que interfere na qualidade de vida, de um modo geral a chikungunya é uma infecção de curso benigno e autolimitado. No entanto, nas últimas epidemias têm sido relatadas formas graves e atípicas da doença (ex.: meningoencefalite, pneumonite, miocardite, nefrite etc.), inclusive com óbitos diretamente atribuíveis ao vírus... Tal desfecho, é importante dizer, tende a ser mais frequente em idosos (> 65 anos), neonatos, gestantes, usuários crônicos de AINEs (ex.: AAS) bem como em portadores de comorbidades, mas sua frequência tem sido inferior a 5%. Uma das manifestações atípicas mais comuns é a **CRISE CONVULSIVA**, que geralmente acomete indivíduos com história prévia de epilepsia e/ou alcoolismo. O CHIKV parece não alterar o curso da gravidez nem ser teratogênico, porém, pode ser transmitido para o conceito se a mãe desenvolver viremia no período perinatal. A realização de parto cesáreo não altera o risco de transmissão... A maioria (90%) dos recém-natos expostos desse modo evolui com doença grave. O vírus **NÃO** é transmitido pelo leite materno.

LABORATÓRIO. Na fase aguda é comum o surgimento de leucopenia (às vezes com linfocitose ou linfopenia) e mais raramente trombo-

citopenia. As aminotransferases podem estar elevadas. A maioria dos pacientes que evolui com sintomas persistentes desenvolve *crioglobulinemia* concomitante, e os níveis de VHS e proteína C-reativa costumam ficar aumentados por várias semanas.

DIAGNÓSTICO. No Brasil, recomenda-se que dentro da primeira semana após o início dos sintomas dois exames de sangue sejam feitos em paralelo: (1) *sorologia*, com **ELISA anti-chikungunya IgM e IgG**; e (2) **RT-PCR** (ou isolamento viral em cultura de células). Se o paciente apresentar manifestações neurológicas, os mesmos exames devem ser realizados no liquor. Os métodos virológicos (isolamento viral e RT-PCR) são mais sensíveis até o 5º dia de doença. Já os métodos imunológicos passam a ser mais sensíveis após o 5º dia, e devem ser coletados de forma pareada (1ª amostra nos primeiros 8 dias, 2ª amostra entre 14-45 dias) a fim de confirmar a soroconversão (aumento nos títulos de IgG anti-chikungunya em pelo menos quatro vezes).

Acredita-se que após a infecção o paciente fique permanentemente imunizado contra o vírus, não se infectando uma segunda vez.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO. É feito com medidas de suporte clínico, como o uso de antitérmicos/analgésicos para alívio da febre e da poliartralgia. A droga de escolha é o **paracetamol**, podendo-se associar *dipirona* ou mesmo *codeína* em casos refratários. Deve-se evitar o uso de AINEs durante a fase aguda, pelo risco de coinfeção pelo vírus da dengue e consequente aumento no risco de hemorragias! Não há tratamento antiviral específico comprovadamente eficaz, assim como não há vacina.

Após a fase aguda os AINEs podem ser usados. Se uma ou poucas articulações apresentarem artrite, pode-se optar por injeções intra-articulares de glicocorticoide. Na vigência de sintomas refratários e intensos, imunossupressores, como o **metotrexate**, devem ser tentados. Pacientes que evoluem com artralgia crônica incapacitante podem receber analgesia com morfina ou derivados.

As principais medidas preventivas são as mesmas já descritas para a dengue, isto é, basicamente controle ambiental da população de mosquitos (p. ex.: evitar água parada no peridomicílio), estratégias de proteção individual contra a exposição (ex.: repelentes, telas mosquiteiras) e o pronto tratamento dos doentes num ambiente livre de mosquitos, a fim de quebrar o principal elo na cadeia de transmissão.

3. ZIKA

VIROLOGIA E EPIDEMIOLOGIA. O Zika (ZIKAV) é um vírus RNA fita-única pertencente ao gênero *Flavivirus* (o mesmo da dengue e da febre amarela). Trata-se de uma arbovirose originária do continente africano, que recente-

mente atingiu as Américas e a Oceania. No ano de 2015 foi identificado pela primeira vez no Brasil e, agora, a doença se encontra disseminada e consolidada em nosso território.

“Zika” é o nome da floresta em Uganda onde o vírus foi descoberto em macacos *Rhesus*, em 1947. O primeiro caso em humanos foi descrito em 1952, na Tanzânia.

TRANSMISSÃO. É feita principalmente por meio da picada dos mosquitos *Aedes aegypti* (em regiões tropicais) e *Aedes albopictus* (em regiões temperadas). Existe ainda a possibilidade de transmissão vertical, sexual, transfusional e por acidente ocupacional em profissionais de laboratório.

Em pacientes não gestantes e sem complicações da doença, o período de viremia costuma ser inferior a uma semana. Nas grávidas e nos doentes que evoluem com complicações (ex.: lesões neurológicas – ver adiante), a viremia pode persistir por mais tempo (de duração ainda desconhecida). Curiosamente, um estudo mostrou que o ZIKAV pode ser encontrado no sêmen até 62 dias após a infecção sintomática, num momento em que o mesmo já não está mais presente no sangue. Na fase aguda da doença, a carga viral no sêmen chega a ser até 100.000 vezes mais alta que no sangue, mostrando a enorme infectividade deste fluido biológico... O vírus também pode ser encontrado na saliva, mas não está claro se o contato direto com este tipo de secreção é capaz de transmitir a doença. O mesmo é válido para o leite materno, isto é: o vírus já foi encontrado neste fluido, mas não há indícios de transmissão através do aleitamento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O período de incubação após a picada do mosquito é de **2-14 dias**. A maioria dos infectados (cerca de 80%) não desenvolve sintomas! Nos 20% restantes a zika se apresenta como uma doença febril aguda autolimitada, com duração entre 2-7 dias, de evolução branda. Caracteriza-se pelo surgimento de febre baixa, fadiga, exantema maculopapular pruriginoso e hiperemia conjuntival (conjuntivite não purulenta). Outras queixas como cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia (predominando nas pequenas articulações das mãos e pés) e – menos comumente – dor abdominal, diarreia, vômitos, dor de garganta, tosse e *úlceras mucosas* também podem ser observadas. Alguns pacientes persistem com artralgia por até um mês após o término da fase aguda. Complicações neurológicas (ver adiante) são raras, mas podem levar ao óbito... Tudo indica que, após a infecção, a maioria dos indivíduos adquire imunidade duradoura contra a reinfecção.

Crianças saudáveis que adquirem zika após o nascimento apresentam curso clínico semelhante ao dos adultos, isto é, na maioria das vezes a infecção é assintomática e, quando sintomática, o quadro costuma ser brando, raramente evoluindo com complicações.

Não existem evidências de que o curso clínico da doença seja mais agressivo nas gestantes em comparação com as não gestantes. As manifestações observadas nos casos sintomáticos são essencialmente as mesmas que já descrevemos. Todavia, conforme já citado, a viremia pode durar mais tempo nas gestantes, com alguns relatos evidenciando viremia persistente por até dez semanas após o início dos sintomas. A provável explicação para isso é que em algumas pacientes o ZIKAV consegue invadir e se proliferar na placenta, local onde ele ficaria “protegido” do sistema imune do hospedeiro. A viremia persistente na gestação está fortemente associada à transmissão vertical e suas complicações (ver adiante)...

O maior problema relacionado ao ZIKAV é o seu **neurotropismo** (já demonstrado tanto *in vitro* quanto *in vivo*), que explica a ocorrência de lesões neurológicas graves como a microcefalia congênita e outras alterações do desenvolvimento em bebês nascidos de mães que tiveram zika durante a gravidez, além de síndrome de Guillain-Barré, mielite e meningoencefalite aguda em pacientes de qualquer idade.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB). Há fortes indícios de que o ZIKAV pode causar a SGB, provavelmente por um mecanismo de *neurotoxicidade direta*. Na epidemia de zika que acometeu a Polinésia Francesa entre 2013-2014 houve um aumento desproporcional na incidência de SGB acompanhando a circulação do vírus. Um estudo caso-controle mostrou que 93% dos episódios de SGB que ocorreram naquele período apresentavam anticorpos IgM anti-zika (em comparação com 17% dos controles), e que 88% tinham história prévia de infecção sintomática recente, com intervalo médio entre o início dos sintomas de zika e o surgimento da SGB de 6 dias. A maioria dos pacientes não possuía autoanticorpos antiglicolípídeos (marcadores típicos da SGB esporádica), e o padrão eletroneuromiográfico era de *neuropatia axonal motora aguda*, corroborando a hipótese de neurotoxicidade direta do vírus. A incidência estimada foi de **2.4 casos de SGB para cada 10.000 infecções por zika**. Aqui no Brasil ainda não há dados consolidados a esse respeito, mas algumas informações preliminares sugerem que também houve aumento nos casos de SGB em associação à ocorrência de zika.

MICROCEFALIA. A partir de agosto de 2015, a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco identificou um aumento totalmente fora do esperado no número de casos de microcefalia em recém-nascidos. Logo em seguida ficou claro que, naquele ano, houvera um aumento substancial na prevalência de *microcefalia ao nascer* na região Nordeste como um todo! Investigações subsequentes estabeleceram uma associação causal entre tal achado e o vírus da zika. Autópsias realizadas em natimortos e fetos abortados demonstraram que o ZIKAV é capaz de cruzar a barreira placentária e invadir e destruir neurônios primitivos do SNC em

formação, impedindo a migração e diferenciação dessas células de modo a prejudicar o crescimento e desenvolvimento do tecido cerebral. O resultado final é um encéfalo pequeno e malformado, o que se expressa clinicamente através da microcefalia.

Define-se **microcefalia** como um Perímetro Cefálico (PC) abaixo do esperado para a idade e sexo, ou mais especificamente, um PC mais de dois desvios padrões abaixo da média para a idade e sexo (utilizando as curvas do estudo *Intergrowth** para RN pré-termo ou as curvas da OMS para RN a termo). Um PC mais de 3 desvios padrões abaixo da média caracteriza a microcefalia como “grave”. O ponto de corte atualmente adotado para crianças nascidas a termo (37-42 semanas) é um **PC ≤ 32 cm**, aferido na primeira semana de vida (após as primeiras 24h até seis dias e 23 horas de vida). A medida do PC não é confiável nas primeiras 24h de vida em crianças nascidas de parto vaginal, em virtude do *cavalgamento dos ossos cranianos*, que pode gerar resultado falso-positivo para microcefalia... A técnica correta de mensuração envolve o uso de fita métrica não extensível, passada pelas arcadas supraorbitárias, anteriormente, e pela maior proeminência do osso occipital, posteriormente (**FIGURA 4**).

**The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century.*

A microcefalia pode ser CONGÊNITA ou PÓS-NATAL. O termo microcefalia primária ou “familiar” se refere a um subtipo específico de microcefalia congênita no qual o cérebro é estruturalmente normal, sem prejuízo neuropsicomotor à criança – existe apenas uma diminuição idiopática do perímetro cefálico. Com exceção

da forma primária, de um modo geral os demais casos de microcefalia se acompanham de graus variáveis de disfunção neurológica, incluindo retardo mental (> 90%), epilepsia e paralisia cerebral, além de problemas de audição e visão.



Fig. 4

A microcefalia pós-natal (também chamada de “secundária”) é aquela em que o cérebro da criança é normal ao nascimento, mas, por conta de uma doença adquirida na vida extra-uterina (ou uma doença genética que só se expressa a partir desse momento), seu crescimento acaba sendo comprometido, afetando o desenvolvimento neuropsicomotor.

De agora em diante vamos nos referir apenas à microcefalia congênita (excluída a forma “primária” ou “familiar”), pois este é o tipo de microcefalia que pode ter a zika como etiologia... Observe na **Tabela 3** as principais causas clássicas de microcefalia (Obs.: a zika não foi incluída na tabela por não ser considerada – pelo menos por enquanto – uma causa “clássica”).

A microcefalia já pode ser percebida durante pré-natal, através dos exames ultrassonográficos de rotina. A presença de malformações do SNC também pode ser notada neste momento!

Tab. 3	CONGÊNITAS	PÓS-NATAIS
	<ul style="list-style-type: none"> - Genéticas. - Adquiridas: <ul style="list-style-type: none"> - Traumas “Disruptivos” (ex.: hemorragia intracraniana fetal). - Infecções (“STORCH” e HIV): <ul style="list-style-type: none"> Sífilis; Toxoplasmose; Outros vírus; Rubéola; Citomegalovírus; Herpes simples; HIV. - Teratógenos: <ul style="list-style-type: none"> Álcool; Radiação ionizante; <i>Diabetes mellitus</i> materno malcontrolado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Genéticas. - Adquiridas: <ul style="list-style-type: none"> - Traumas “disruptivos” (ex.: AVC, trauma físico). - Infecções: <ul style="list-style-type: none"> Meningites; Encefalites; Encefalopatia crônica pelo HIV. - Toxinas: <ul style="list-style-type: none"> Intoxicação por cobre; Falência renal crônica.

Tab. 4 “Padrão de Infecção Congênita do SNC”	
SINAIS MAIORES	SINAIS MENORES
Calcificações no Parênquima: <ul style="list-style-type: none"> - Subcorticais (<i>principal achado sugestivo</i>); - Corticais; - Tálamo e gânglios da base. Alterações Ventriculares: <ul style="list-style-type: none"> - Ventriculomegalia <i>ex-vacuum*</i>. 	Alterações de Fossa Posterior: <ul style="list-style-type: none"> - Hipoplasia do cerebelo; - Hipoplasia do <i>vermis</i> cerebelar; - Alargamento da fossa posterior > 10 mm; - Agenesia/Hipoplasia do corpo caloso.

**Aumento ventricular por atrofia do parênquima adjacente, e não por hidrocefalia.*

A chance de tais alterações serem observadas é maior no terceiro trimestre em comparação com os trimestres anteriores, quer dizer: numa gestante que teve doença febril exantemática no início da gestação, a ausência de microcefalia e/ou alterações estruturais no SNC do feto nos primeiros meses *não afasta* a possibilidade de microcefalia, uma vez que esta pode se tornar evidente apenas semanas mais tarde (em geral **após a 20ª semana de gestação**)! Vale dizer que, por si só, a presença de microcefalia fetal não classifica a gestação como de “alto risco”, podendo o acompanhamento pré-natal ser mantido na rede básica do SUS...

Apesar de nenhuma alteração estrutural do SNC ser *patognomônica* de infecção congênita, existe um conjunto de lesões que define o chamado “padrão de infecção congênita do SNC”. Para fins de vigilância, tais sinais são divididos em *maiores e menores*. Desse modo, num primeiro momento, podemos estabelecer um **diagnóstico clinicorradiológico** de provável infecção congênita quando pelo menos um sinal maior ou dois sinais menores estiverem presentes (**Tabela 4**). Gestantes que se enquadrarem neste grupo deverão coletar sangue e urina para a realização de RT-PCR para zika (ver adiante, em diagnóstico) além de outros exames para pesquisa de STORCH. Uma amniocentese também pode ser realizada, se disponível e aceita pela paciente, devendo os mesmos exames serem feitos no líquido amniótico... A positividade para zika em qualquer um desses exames, afastadas outras infecções congêntas e causas não infecciosas, faz com que o caso seja classificado como “sugestivo de infecção congênita pela zika”. Quando a criança nascer, ela e sua mãe deverão ser submetidas a uma série de exames específicos visando a confirmação diagnóstica (**Tabela 5**).

Tab. 5

Investigação Laboratorial dos Casos Suspeitos
(realizar métodos sorológicos e de biologia molecular para STORCH e zika)

MATERIAIS QUE DEVEM SER COLETADOS:

- Sangue da mãe (10 ml);
- Sangue do Cordão Umbilical (3 ml);
- Liquor do RN (1 ml);
- Placenta (três fragmentos de 1 cm³ cada).

Obs.: Para os três primeiros materiais realiza-se RT-PCR + sorologia. Para a placenta realiza-se apenas RT-PCR.

Todo bebê com microcefalia deve ser reavaliado após o nascimento com métodos de imagem para caracterização definitiva das alterações estruturais no SNC. Para aqueles com microcefalia “grave” (-3 DP abaixo da média), deve-se partir direto para a **TC ou RNM de crânio**, já que as fontanelas são pequenas demais para garantir uma boa “janela” ultrassonográfica. Na microcefalia “não grave”, o método de escolha é a **USG transfontanela**, reservando a

TC ou RNM para os casos onde houver dificuldade técnica ou dúvida diagnóstica.

O risco de microcefalia congênita quando a mãe é infectada por zika durante a gestação ainda não foi totalmente elucidado. Estudos iniciais (realizados na Polinésia Francesa) estimaram algo em torno de 1%, porém, evidências mais recentes – utilizando dados da epidemia brasileira – apontam cifras em torno de **30%**. Diversos fatores influenciam esse risco, sendo o mais importante de todos a idade gestacional, isto é, o período mais crítico para o surgimento de lesões neurológicas graves é o primeiro trimestre da gestação (particularmente o período embrionário – as primeiras oito semanas). Contudo, *sabe-se que o feto é vulnerável aos efeitos neurotóxicos do ZIKAV durante TODA A GESTAÇÃO, incluindo o período periparto!* Logo, a zika deve ser evitada durante todo o ciclo gestacional!!!

Não há tratamento específico para as crianças com microcefalia congênita pela zika. O que se recomenda é que esses pacientes sejam individualmente avaliados quanto à indicação de estimulação precoce e medidas específicas de suporte (ex.: reabilitação visual, auditiva, motora, psíquica), o que varia muito em função dos *deficits* apresentados. No SUS, esses pacientes devem ser acompanhados nos ambulatórios de puericultura básica como todas as crianças, sendo também referenciados para diferentes especialistas conforme a necessidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Observe na **Tabela 6** as pistas clínicas que ajudam a distinguir a zika de seus principais diagnósticos diferenciais. É importante ter em mente que dengue, chikungunya e zika são transmitidas pelo mesmo vetor e atualmente são endêmicas em nosso meio, ou seja, a coinfeção pelos três vírus é possível (e já foi descrita)... Nestes casos, o maior risco deve ser atribuído à dengue, que dentre as três é a virose com maior potencial de morbimortalidade!

DIAGNÓSTICO. O método de escolha para confirmação diagnóstica de zika é o **RT-PCR** (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), um exame de biologia molecular que detecta diretamente o RNA viral. Tal exame pode ser feito no soro, urina ou tecidos coletados por biópsia/autópsia. No soro, sua positividade é mais provável nos primeiros cinco dias de doença, podendo acontecer **até o 7º dia**. Na urina, o RT-PCR pode permanecer positivo **por até 14 dias** após o início dos sintomas. Ressalte-se que os prazos que acabamos de citar se referem aos pacientes previamente hígidos e não gestantes... Nas gestantes pode haver replicação viral persistente, sendo a positividade de ambos os testes mantida por maior período (cuja duração ainda não é totalmente conhecida, mas já se sabe que ela pode chegar a dez semanas).

Tab. 6

Diagnóstico Diferencial da Zika

Dengue	A dengue causa febre mais alta, mialgia e cefaleia mais intensas, e evolui mais comumente para formas graves, como a síndrome do extravasamento plasmático (hemoconcentração, instabilidade hemodinâmica) e hemorragias – manifestações que não ocorrem na zika. Por outro lado, a dengue não cursa com <i>hiperemia conjuntival</i> como a zika.
Chikungunya	A chikungunya causa febre mais alta e artralgia mais intensa (que pode ser incapacitante e persistente, acometendo grandes articulações periféricas como joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos, além das pequenas articulações das mãos e pés). A hiperemia conjuntival também fala mais a favor de zika do que chikungunya.
Parvovirose	Também chamada de eritema <i>infeccioso</i> , é uma infecção típica de crianças pequenas, podendo ter manifestações gerais idênticas às da zika. No entanto, seu <i>rash</i> facial “em bofetada” é bastante característico e sugestivo do diagnóstico.
Rubéola	A principal diferença com a zika é a presença de <i>coriza</i> e linfadenopatia generalizada. Seu exantema sempre segue um padrão crânio-caudal de disseminação, iniciando-se pelo rosto e “descendo” pelo tronco e membros. História de vacinação prévia afasta o diagnóstico.
Sarampo	Tosse, coriza e dor de garganta são frequentes. As <i>manchas de Koplik</i> antecedem o exantema, e denunciam o diagnóstico de sarampo. História de vacinação prévia afasta o diagnóstico.
Malária	A malária causa febre mais alta (com calafrios) e cursa com mais mialgia, dor abdominal, vômitos e diarreia. A presença de anemia e sinais de hemólise é esperada nesta doença, mas não na zika.
Leptospirose	Apesar da febre ser geralmente mais alta na leptospirose (e acompanhada de calafrios), os demais comemorativos da síndrome febril podem ser idênticos entre as duas doenças, inclusive a presença de hiperemia conjuntival, que pode ser proeminente em ambas. No entanto, a presença da <i>icterícia</i> (que costuma ser “rubínica”, isto é, seu tom é mais alaranjado devido à coexistência de vasodilatação cutânea) é uma exclusividade da leptospirose.
Streptococcus do grupo A	A febre mais elevada, acompanhada de intensa prostração (toxemia) e evidente faringoamigdalite (odinofagia e placas de pus na garganta, além de petéquias no palato) apontam para o diagnóstico desta infecção.

Obs.: Todas essas doenças (exceto malária e infecção estreptocócica) podem ter seu diagnóstico confirmado por meio de sorologia específica. A malária é geralmente confirmada por hematoscopia (visualização direta dos parasitas no esfregaço de sangue periférico), e a infecção estreptocócica por meio de cultura ou pesquisa de antígeno (no swab de orofaringe).

Já existem testes sorológicos para detecção de anticorpos **IgM anti-zika**. No entanto, dada a baixa especificidade dos *kits* atuais, organismos internacionais (como a OMS e o CDC) recomendam que um resultado positivo seja confirmado pela realização de uma metodologia adicional: o **PRNT** (*Plaque-Reduction Neutralization Test*). Este último é capaz de determinar se o IgM anti-zika encontrado é verdadeiro ou falso-positivo. No PRNT, o soro do paciente é exposto a uma mistura de antígenos do ZIKAV, e uma reação positiva (título > 10) significa que existem anticorpos contra diversos antígenos do vírus, isto é, o paciente teve mesmo contato com o ZIKAV, e não se trata de reação cruzada contra outros *Flavivirus* (como o vírus da dengue ou o vírus da vacina de febre amarela).

Logo, pacientes não gestantes que se apresentam nos primeiros sete dias após o início dos sintomas devem realizar RT-PCR no soro (com ou sem RT-PCR concomitante na urina). Pacientes não gestantes que se apresentam entre o 8º e o 14º dias e só podem realizar RT-PCR na urina, que idealmente deve ser complementado com sorologia (pesquisa de IgM anti-zika no soro, acrescentando o PRNT nos casos de sorologia positiva). Quinze ou mais dias após o início dos sintomas apenas a sorologia poderá ser utilizada em não gestantes, lembrando mais uma vez que um resultado positivo requer confirmação pelo PRNT.

Como vimos anteriormente, se uma gestante apresentar feto com microcefalia e/ou alterações estruturais do SNC sugestivas de infecção congênita (conforme evidenciado nos exames ultrassonográficos do pré-natal), está indicada a realização de RT-PCR no soro e na urina concomitantemente, podendo-se fazer também o RT-PCR no líquido amniótico (caso a paciente seja submetida a uma amniocentese).

Seja como for, a orientação prática mais importante é: OS EXAMES LABORATORIAIS ESPECÍFICOS SÓ SÃO OBRIGATORIOS PARA GESTANTES, CRIANÇAS COM SUSPEITA DE EXPOSIÇÃO VERTICAL e PACIENTES QUE EVOLUEM COM COMPLICAÇÕES. Em áreas com transmissão autóctone, como o Brasil, adultos e crianças saudáveis que apresentam uma síndrome clínica compatível com zika (sem complicações) podem receber o diagnóstico apenas por critérios clinicoepidemiológicos, sem necessidade de confirmação laboratorial com testes específicos!

O Ministério da Saúde recomenda que toda gestante que apresente exantema com cinco dias de duração, afastadas outras causas (infecciosas e não infecciosas), colete soro e urina, imediatamente, para realização de RT-PCR para zika.



Todo caso suspeito ou confirmado de zika (em qualquer paciente) deve ser notificado às autoridades sanitárias. Em se tratando de gestantes ou óbitos possivelmente relacionados à infecção, a notificação deve ocorrer em até 24h.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO. Não há tratamento antiviral específico, tampouco vacina. Orienta-se uma abordagem sintomática lançando mão de antitérmicos/analgésicos/antipruriginosos, como paracetamol ou dipirona e anti-histamínicos. Os AINEs devem ser evitados, pela possibilidade de infecção simultânea pelo vírus da dengue (e consequente risco de hemorragia com essas drogas).

As medidas que visam prevenir a picada do mosquito – tanto individuais quanto coletivas – são idênticas às já citadas para dengue e chikungunya (lembrando que o foco principal é a eliminação dos criadouros do mosquito em água parada). Afinal de contas, todas essas doenças são transmitidas pelo mesmo vetor... No caso específico da zika, existem ainda recomendações internacionais para prevenção da transmissão sexual fora das áreas endêmicas: (1) homens que apresentaram infecção sintomática devem se abster de realizar sexo desprotegido (vaginal, oral e/ou anal) por pelo menos 6 meses. Se a parceira for uma mulher grávida, o sexo desprotegido (sem camisinha) deve ser evitado durante toda a gestação; (2) homens que não residem em áreas endêmicas, mas viajaram para essas regiões, mesmo sem ter apresentado sintomas da doença devem se abster de realizar sexo desprotegido por pelo menos 8 semanas.

Internacionalmente, também está sendo recomendado que gestantes ou mulheres que planejam engravidar evitem viajar para localidades com altitude < 2.000 metros em países onde existe transmissão autóctone do ZIKAV. Caso a viagem seja estritamente necessária, essas pessoas devem adotar todas as medidas cabíveis de prevenção pessoal contra a picada do mosquito (roupas que cubram a maior parte do corpo, repelentes na pele e nas roupas, permanecer em quartos com tela mosquiteira nas janelas e portas, evitar sair nos horários de maior atividade do vetor – início e fim do dia)... Acima de 2.000 m de altitude o mosquito transmissor não se prolifera, logo, nestas regiões a chance de adquirir a doença se torna bastante reduzida, e as viagens podem ser feitas sem restrições. Vale lembrar que não há contraindicação ao uso de repelentes em gestantes, mas o rótulo deve ser consultado para se averiguar a frequência recomendada de aplicação nas gestantes...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 42 p.: il.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das

Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55 p.: il.

3. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374:1552.
4. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:487.
5. Anderson KB, Thomas SJ, Endy TP. The Emergence of Zika Virus: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2016.
6. Tang H, Hammack C, Ogden SC, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* 2016; 18:587.
7. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951.
8. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, et al. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2016; 18:591.
9. Sirohi D, Chen Z, Sun L, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* 2016; 352:467.
10. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352:816.
11. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med* 2016; 374:601.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p (atualizado em 05/02/2015).
13. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377:849.
14. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014; 371:1481.
15. Bray M, Murphy FA. Filovirus research: knowledge expands to meet a growing threat. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 2:S438.
16. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011; 204 Suppl 3:S810.
17. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 1:S1.
18. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014; 371:2092.
19. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa – clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014; 371:2054.
20. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015; 372:40.
21. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 2014; 371:2394.
22. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med* 2014; 371:2402.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola virus disease information for clinicians in U.S. healthcare settings <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/clinician-information-us-healthcare-settings.html> (Accessed on October 17, 2014).

24. World Health Organization. Travel and transport risk assessment: Recommendations for public health authorities and transport sector. <http://www.who.int/ith/updates/20140421/en/> (Accessed on August 12, 2014).
25. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection control. *Arch Virol Suppl* 1996; 11:141.
26. Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. *N Engl J Med* 2014; 371:2439.
27. Ansumana R, Jacobsen KH, Sahr F, et al. Ebola in Freetown area, Sierra Leone – a case study of 581 patients. *N Engl J Med* 2015; 372:587.
28. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, et al. Human infection due to Ebola virus, subtype Côte d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 1:S48.
29. Martini GA. Marburg agent disease: in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63:295.
30. Piot P, Breman JG, Heymann DL, et al. Clinical aspects of Ebola virus infection in Yambuku area, Zaire, 1976. In: *Ebola Virus Haemorrhagic Fever*, Pattyn S (Ed), Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1978. p.17.
31. Isaacson M, Sureau P, Courteille G, Pattyn SR. Clinical aspects of Ebola virus disease at the Ngaliema Hospital, Kinshasa, Zaire. In: *Ebola Virus Haemorrhagic Fever*, Pattyn S (Ed), Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1978. p.22.
32. Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, et al. What obstetrician-gynecologists should know about Ebola: a perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1005.
33. Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med* 2015; 372:2423.
34. Bellan S, et al. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity. *Lancet* 2014; 384:1499.
35. Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000; 355:2210.
36. Heffernan RT, Pambo B, Hatchett RJ, et al. Low seroprevalence of IgG antibodies to Ebola virus in an epidemic zone: Ogooué-Ivindo region, Northeastern Gabon, 1997. *J Infect Dis* 2005; 191:964.
37. Wolf T, Kann G, Becker S, et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multi-organ failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet* 2015; 385:1428.
38. West TE, von Saint André-von Arnim A. Clinical presentation and management of severe Ebola virus disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1341.
39. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 1:S28.
40. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:487.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola virus disease: algorithm for evaluation of the returned traveler. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-algorithm.pdf> (Accessed on October 17, 2014).
42. Centers for Disease Control and Prevention. Identify, isolate, inform: emergency department evaluation and management for patients who present with possible Ebola virus. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/ed-management-patients-possible-ebola.html> (Accessed on October 27, 2014).
43. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Monitoring and Movement of Persons with Ebola Virus Disease Exposure. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/monitoring-and-movement-of-persons-with-exposure.html> (Accessed on February 02, 2015).
44. Centers for Disease Control and Prevention. Safe management of patients with Ebola Virus Disease (EVD) in U.S. hospitals. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/patient-management-us-hospitals.html> (Accessed on October 22, 2014).
45. Centers for Disease Control and Prevention. When caring for suspect or confirmed patients with Ebola. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/caring-for-ebola-suspects.html> (Accessed on October 20, 2014).
46. Wu HM, Fairley JK, Steinberg J, Kozarsky P. The potential Ebola-infected patient in the ambulatory care setting: preparing for the worst without compromising care. *Ann Intern Med* 2015; 162:66.
47. The Centers for Disease Control and Prevention. Identify, isolate, inform: ambulatory care evaluation of patients with possible Ebola virus disease (Ebola). <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ambulatory-care-evaluation-of-patients-with-possible-ebola.pdf> (Accessed on November 03, 2014).
48. Centers for Disease Control and Prevention. For general healthcare settings in West Africa: managing patient flow during triage, isolation, and care of patients with confirmed or suspected Ebola. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/international/managing-patient-flow.html> (Accessed on December 01, 2014).
49. Centers for Disease Control and Prevention. Determining risk of Ebola transmission in healthcare and community settings. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/international/determining-risk.html> (Accessed on December 01, 2014).
50. Isakov A, Jamison A, Miles W, Ribner B. Safe management of patients with serious communicable diseases: recent experience with Ebola virus. *Ann Intern Med* 2014; 161:829.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers: infection control in general healthcare settings in countries with widespread Ebola Transmission (Guinea, Liberia, and Sierra Leone) <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/qa-infection-control-general-healthcare-widespread-ebola-transmission.html> (Accessed on November 03, 2014).
52. Centers for Disease Control and Prevention. Identify, isolate, inform: emergency department evaluation and management for patients who present with possible Ebola virus. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ed-algorithm-management-patients-possible-ebola.pdf> (Accessed on October 27, 2014).
53. Centers for Disease Control and Prevention. Case Definition for Ebola Virus Disease (EVD). <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/case-definition.html>. (Accessed on October 28, 2014).
54. World Health Organization: Travel and transport risk assessment: interim guidance for public health authorities and the transport sector. <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/travel-guidance/en/> (Accessed on October 23, 2014).
55. World Health Organization. Ebola and Marburg

- virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation.* [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130160/1/WHO_HSE_PED_CED_2014.05_eng.pdf? ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130160/1/WHO_HSE_PED_CED_2014.05_eng.pdf?ua=1) (Accessed on August 14, 2014).
56. World Health Organization. Case definition recommendations for Ebola or Marburg Virus Diseases. <http://who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-case-definition-contact-en.pdf> (Accessed on August 18, 2014).
57. Public Health Agency of Canada. Ebola clinical care guidelines: A guide for clinicians in Canada. <http://www.ammi.ca/media/73235/Ebola%20Clinical%20Care%20Guidelines%20v2%2028%20Oct%202014.pdf> (Accessed on November 03, 2014).
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Critical aspects of the safe use of personal protective equipment. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/safe-use-of-ppe.pdf> (Accessed on November 03, 2014).
59. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic risk factors to consider when evaluating a person for exposure to Ebola virus. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/exposure/risk-factors-when-evaluating-person-for-exposure.html> (Accessed on February 02, 2015).
60. Centers for Disease Control and Prevention. Checklist for patients being evaluated for Ebola Virus Disease (EVD) in the United States <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/checklist-patients-evaluated-us-evd.pdf> (Accessed on October 24, 2014).
61. Centers for Disease Control. Assessment of persons under investigation having low (but not zero) risk of exposure to Ebola. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/evaluating-patients/persons-under-investigation-low-exposure-ebola.html> (Accessed on July 01, 2015).
-



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



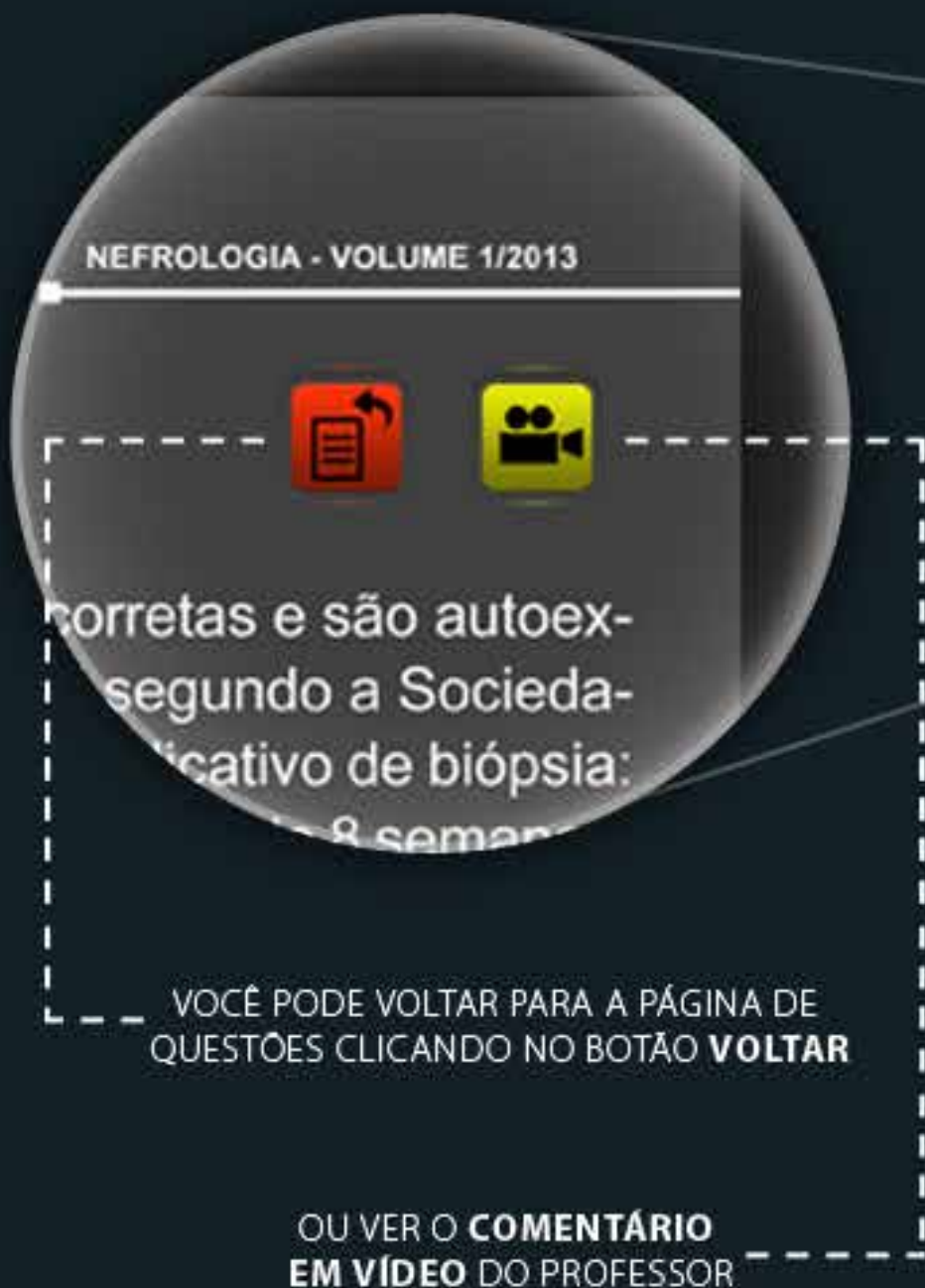
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



1 – Mulher de 67 anos de idade, procedente de São Paulo-SP, procura pronto-socorro de hospital secundário por conta de febre há 3 dias. Relata vômitos, mialgia, cefaleia principalmente retro-orbitária, prostração, astenia e febre diária de até 39°C no período. Nega tosse, odinofagia, coriza. Nega alterações urinárias. Refere casos semelhantes em sua região com diagnóstico de dengue. Acompanha no ambulatório por insuficiência coronariana crônica classe funcional I (infarto prévio há 3 anos tratado com angioplastia primária) e hipertensão arterial sistêmica. Faz uso regular de ácido acetilsalicílico, enalapril, hidroclorotiazida e atenolol. Ao exame clínico apresenta-se em regular estado geral; desidratada +2/+4; pressão arterial 108 x 66 mmHg; frequência cardíaca 104 bpm; hepatomegalia dolorosa a 2 cm do rebordo costal direito; semiologia pulmonar com ausculta da voz diminuída e percussão submaciça em base pulmonar direita; restante do exame clínico sem alterações significativas. Indique a classificação de risco para manejo da dengue neste caso, conforme os critérios do Ministério da Saúde:

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

2 – Algumas viroses transmitidas por artrópodes como dengue, febre amarela, febre Chikungunya e febre Zika têm preocupado as autoridades de saúde brasileira. Existem algumas semelhanças e diferenças entre elas. Assinale a alternativa CORRETA:

- a) As dificuldades de controle dos vetores são semelhantes.
- b) As repercussões clínicas das doenças são semelhantes.
- c) Os agentes etiológicos pertencem à mesma família.
- d) As incidências e prevalências são praticamente iguais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP



3 – Em relação à Chikungunya e à dengue, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Os sinais e os sintomas são clinicamente parecidos, com exceção de febre de início agudo e cefaleia, presente apenas na dengue.
- b) A principal manifestação clínica da Chikungunya que difere da dengue são as fortes dores articulares.
- c) A transmissão do vírus Chikungunya ocorre exclusivamente pela picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti*.
- d) A possibilidade de ocorrência de epidemias no Brasil é baixa devido à baixa densidade do vetor.
- e) Na América Central e do Sul, a Chikungunya só não atingiu o Caribe.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

4 – O período de incubação da dengue é de:

- a) 7 a 10 dias.
- b) 14 a 18 dias.
- c) 20 a 25 dias.
- d) 28 a 30 dias.
- e) 1 a 3 semanas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL PROFESSOR EDMUNDO VASCONCELOS – SP

5 – A prova sorológica para dengue é fundamental para a definição do diagnóstico dessa infecção. Em quanto tempo se positiva o teste de pesquisa de anticorpos da classe IgM contra dengue?

- a) 1 dia.
- b) 2 dias.
- c) 3 dias.
- d) 5 dias.
- e) 10 dias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ

6 – Assinale a assertiva CORRETA em relação a dengue segundo o Ministério da Saúde:

- a) Somente são considerados graves os casos onde há sinais de sangramento.
- b) A fase crítica ocorre enquanto há febre, já que nesta ocorre o maior risco de sangramento.
- c) Em lactentes, devido à dificuldade do exame clínico, os sinais de alarme não são pesquisados rotineiramente.
- d) A dengue na criança apresenta-se como uma síndrome febril clássica viral, com sintomas e sinais inespecíficos.
- e) O antitérmico de escolha é o paracetamol e a dipirona está contraindicada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ



7 – São sinais de alarme da dengue:

- a) Lipotimia, hepatomegalia dolorosa e desconforto respiratório.
- b) Vômitos, esplenomegalia e aumento repentino do hematócrito.
- c) Cefaleia, dor abdominal contínua, diminuição do hematócrito.
- d) Dor retro-orbitária, queda abrupta das plaquetas e hematêmese.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ



8 – A febre Chikungunya e o Zika vírus são infecções vi-rais transmitidas através do mosquito *Aedes* que possuem manifestações clínicas bastante semelhantes, como: febre, cefaleia, mialgia, artralgia importante, hiperemia conjuntival e exantema maculopapular entre outras. Do ponto de vista laboratorial, comparando-se as duas entidades pode-se considerar compatível com Zika vírus, além de anemia, a:

- a) Plaquetopenia importante e teste por reação em cadeia de polimerase, via indolase reversa.
- b) Plaquetopenia leve e teste com aumento de 4 vezes o título de anticorpos específico para o vírus.
- c) Plaquetopenia moderada grave e teste por detecção de RNA viral por radiodifusão.
- d) Plaquetopenia leve a moderada e teste por reação em cadeia de polimerase, via transcriptase reversa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ



9 – Dentre os exames citados abaixo, o mais sensível no diagnóstico laboratorial da febre tifoide, baseado no isolamento e identificação do agente etiológico é a:

- a) Mielocultura.
- b) Hemocultura após a terceira semana da doença.
- c) Hemocultura nas duas semanas iniciais da doença.
- d) Urinocultura antes da segunda semana da doença.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA MUNICIPAL DE
ADMINISTRAÇÃO DE MACAÉ – RJ



10 – Fazem parte do quadro clínico de leptospirose em sua fase precoce (de 3 a 7 dias), EXCETO:

- a) Cefaleia.
- b) Exantema.
- c) Icterícia.
- d) Náusea e vômitos.
- e) Mialgia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL MATERNIDADE
THEREZINHA DE JESUS – MG



11 – Mulher, 18 anos procurou a UPA com manchas vermelhas, pruriginosas, disseminadas pelo corpo, dores articulares de leve intensidade, cefaleia, olho vermelho e febre baixa. Relata ter passado férias recentemente em Recife. Nega vômitos, dor abdominal, sangramentos espontâneos. Ao exame intenso exantema maculopapular; hiperemia conjuntival; PA: 110 x 70 mmHg; RCR2T: 80 bpm; pulmões limpos; FR: 16 irpm; temp. ax.: 37,6°C; abdome indolor sem visceromegalias; prova do laço negativa; joelhos dolorosos e edemaciados; hemograma sem alterações. Marque a alternativa CORRETA:

- a) O quadro clínico é sugestivo da Chikungunya.
- b) O quadro clínico é sugestivo de sarampo.
- c) O quadro clínico é sugestivo de dengue.
- d) O quadro clínico é sugestivo de Zika.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO
RIO GRANDE DO SUL – RS



12 – Doença febril aguda caracterizada por severa dor muscular e artralgias, com *rash* cutâneo, mal-estar e linfadenopatia sugerem:

- a) Mielopatia por HTLV.
- b) Epstein-Barr.
- c) Citomegalovírus.
- d) Varicela-zóster.
- e) Dengue.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

13 – Qual das vacinas abaixo pode ser aplicada apenas em situações especiais, conforme situação epidemiológica e de vulnerabilidade da gestante?

- a) Febre amarela.
- b) Caxumba.
- c) Rubéola.
- d) Sarampo.
- e) BCG.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR

14 – Criança, 18 meses de idade, procedente de Londrina-PR, dá entrada no pronto-socorro com história de febre há 5 dias, associada a choro, irritabilidade, náuseas, vômitos e algumas evacuações diarreicas. Há 12 horas houve aparecimento de exantema maculopapular em tronco e membros. Assinale a alternativa que apresenta, CORRETAMENTE, a conduta mais adequada nesse caso.

- a) Alta do serviço de saúde com prescrição de hidratação oral e tratamento sintomático, com orientação sobre provável evolução benigna.
- b) Alta do serviço de saúde com prescrição de vitamina A e tratamento sintomático.
- c) Coleta de hemograma completo e manter paciente em observação com hidratação oral e sintomáticos até resultado do exame.
- d) Internação em leito de terapia intensiva para administração de cristaloides e monitoramento de sinais vitais.
- e) Observação no serviço de saúde com hidratação oral e tratamento sintomático, sem necessidade de coleta de exames laboratoriais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

15 – Face à recente suspeita de que um paciente atendido em uma unidade de pronto atendimento em Minas Gerais, de infecção por Ebola, entre as alternativas abaixo assinale a alternativa INCORRETA:

- a) A transmissão só acontece após o aparecimento dos sintomas.
- b) As cerimônias fúnebres, em que os enlutados têm contato direto com o corpo da pessoa falecida, também podem desempenhar papel importante na transmissão do Ebola.
- c) Existem cinco espécies de vírus Ebola, não havendo diferença na letalidade causada por essas cepas.
- d) As alternativas a, b e c estão corretas.
- e) As alternativas a, b e c estão incorretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL

16 – Qual é o exame mais indicado para o diagnóstico da febre tifoide na 3ª semana de evolução?

- a) Coprocultura.
- b) Urocultura.
- c) Hemocultura.
- d) Reação de Widal.
- e) NDA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

17 – Paciente de 48 anos, no sexto dia de seguimento por dengue, comparece à UPA por sonolência e tonturas. Na admissão, você observa extremidades frias, pulso filiforme de 120 ppm e pressão arterial de 80 x 60 mmHg. Exames mostram albumina de 2,8 g/dl e Hematócrito (HT) de 49%. É feita então fase de hidratação com 20 ml/kg de soro Ringer lactato. Após 2h você observa edema de membros inferiores e novo HT é de 48%. Conforme diretrizes atuais do Ministério da Saúde, qual dos itens abaixo representa próximo passo terapêutico?

- a) Hidroxietilamido 10 ml/kg.
- b) Albumina humana, 1 g/kg.
- c) Cloreto de sódio 0,9% 10 ml/kg.
- d) Solução de Ringer lactato 20 ml/kg.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

18 – Homem de 65 anos é internado por quadro de febre diária e síndrome anêmica. Ao exame, você observa palidez, discretas petéquias em tronco e esplenomegalia Boyd III. Hemograma mostrou pancitopenia, sorologia K-39 foi positiva assim como o mielograma mostrou *Leishmanias*. Outros exames mostraram ureia de 90 mg/dl e creatinina de 2,1 mg/dl. Não há antecedentes morbidos relevantes. Com base nas diretrizes atuais do Ministério da Saúde, qual a escolha terapêutica adequada ao caso?

- a) Isotionato de pentamidina.
- b) Antimoniato de meglumina.
- c) Anfotericina B lipossomal.
- d) Anfotericina B desoxicolato.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

19 – Em um município foram registradas epidemias de dengue em 2004, 2010 e 2014, associadas à introdução do vírus dengue (DEN-V) dos tipos 3, 2 e 4, respectivamente. Em 2016, há notificação de casos de Zika e Chikungunya. Na unidade básica de saúde desse município, foi atendida uma mulher com 23 anos de idade e 16 semanas de gestação relatando febre não medida, cefaleia e mialgia de início abrupto e com piora progressiva de intensidade até a manhã do dia do atendimento, quando acordou melhor e notou a pele avermelhada; o quadro teve início há 4 dias. Não apresenta queixa de artralgia, sangramentos ou qualquer outro sinal de alarme. Relata ter tido dengue clássica há 4 anos. Nega comorbidades e uso recente de medicamentos. O cartão vacinal da paciente encontra-se em dia. Ao exame físico, apresenta-se afebril e com discretos exantemas maculopapulares por todo o corpo, sem outras alterações; a prova do laço teve resultado negativo. O resultado dos exames revela hematócrito = 41% (valor de referência: 33,0 a 47,8%); hemoglobina = 13,1 g/dl (valor de referência: 12,0 a 15,8 g/dl); plaquetas = 108.000/mm³ (valor de referência: 130.000 a 450.000/mm³); leucócitos = 4.800/mm³ (valor de referência: 3.600 a 11.000/mm³); eosinófilos = 3% (valor de referência: 0 a 7%); segmentados = 53% (valor de referência: 40 a 70%), linfócitos = 35% (valor de referência: 20 a 50%), monócitos = 9% (valores de referência: 3 a 14%); AST = 43 U/L (valor de referência: inferior a 34 U/L); ALT = 38 U/L (valor de referência: 10 a 49 U/L); ureia = 43 mg/dl (valor de referência: 19 a 49 mg/dl); creatinina = 1,1 mg/dl (valor de referência: 0,53 a 1,00 mg/dl). No exame de ultrassonografia, observa-se que o feto está ativo e normal. Esse caso deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica e a mãe deve ser tranquilizada com a informação de que está tudo bem com ela e com o feto, que apenas uma minoria dos recém-nascidos é afetada nesses casos e que a Equipe de Saúde da Família irá acompanhá-la durante toda a gestação. Que outras condutas devem ser adotadas pelo médico?

- Devem ser coletadas amostras para isolamento viral de Zika e dengue, além de internar a paciente para observação e orientar hidratação endovenosa até a normalização das plaquetas.
- Devem ser coletadas amostras para isolamento viral de Zika e Chikungunya, além de orientar hidratação oral, repouso relativo, acompanhamento laboratorial e retorno em caso de piora dos sintomas.
- Devem ser coletadas amostras para isolamento viral de Zika, dengue e Chikungunya, além de internar a paciente para observação, prescrever medicamentos sintomáticos e orientar hidratação endovenosa até a realização de novos exames, em 12 horas.
- Devem ser coletadas amostras para isolamento viral de Zika, dengue e Chikungunya, além de orientar hidratação oral, prescrever medicamentos sintomáticos e agendar retorno da paciente em até 48 horas para realização de novos exames, ou no caso de surgimento de sinais de alarme para dengue.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES

20 – Nos casos de malária grave por *P. falciparum* ocorrem frequentemente as complicações abaixo e indicam mau prognóstico, EXCETO:

- Insuficiência renal aguda.
- Hipoglicemia.
- Insuficiência hepática aguda.
- Encefalopatia.
- Acidose metabólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA**

21 – Criança de 5 anos, evoluindo com hepatoesplenomegalia, palidez e desnutrição importantes, febre prolongada e geralmente baixa. Hemograma com pancitopenia. Qual o diagnóstico mais provável?

- Leucemia.
- Malária.
- Leishmaniose visceral.
- Doença de Chagas.
- Endocardite.

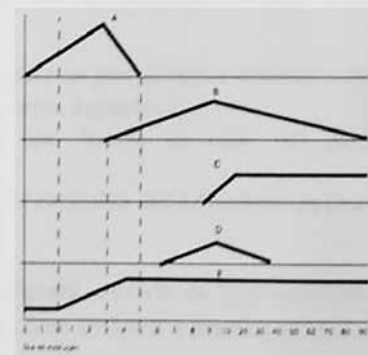
RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS

22 – As manifestações clínicas observadas durante a infecção pelo vírus da dengue ocorrem após um período de incubação. Considerando-se o dia 0 (zero) como sendo o primeiro dia de sintoma febril desta doença, assinale a alternativa que contém as linhas no gráfico a seguir que correspondem, respectivamente, à viremia e ao anticorpo IgG em um paciente com infecção por dengue pela segunda vez na vida:

Gráfico - Resposta antígeno-anticorpo segundo dias de evolução da doença.



- Linhas A e E.
- Linhas B e E.
- Linhas D e C.
- Linhas E e C.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

23 – O *Aedes aegypti*, o *Triatoma infestans* e o *Anopheles spp* são vetores dos agentes etiológicos das seguintes doenças, respectivamente:

- Febre amarela, doença de Chagas e malária.
- Febre amarela, malária e doença do sono.
- Dengue, doença de Chagas, doença do sono.
- Dengue, febre amarela e malária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****JÚLIO MÜLLER – MT**

24 – Paciente J.J.C., 58 anos, sexo masculino, mora em Rondônia, apresenta há 5 dias febre, astenia e mal-estar. Há 1 dia, evoluiu com prostração, leve icterícia, desidratação e diarreia. Ao exame físico: PA: 90 x 60 mmHg; FC: 110 bpm; FR: 29 irpm; T: 38,8°C. Regular estado geral, acianótico, icterico 1+/4+, taquidispneia leve, hipocorado 2+/4+, consciente e cooperante. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações; abdome com leve esplenomegalia. Assinale a alternativa que apresenta diagnóstico CORRETO e conduta apropriada:

- Dengue; hidratação (expansão volêmica).
- Malária; hidratação (expansão volêmica) e uso de clo- roquina e primaquina via oral.
- Calazar; hidratação (expansão volêmica) e uso de an- fotericina B lipossomal.
- Malária; hidratação (expansão volêmica) e uso de artesunato e clindamicina endovenosos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(REVALIDA)****REVALIDA UFMT – MT**

25 – Sobre a infecção pelo Plasmodium, é CORRETO afirmar que:

- A gravidade da malária depende da relação do hospedeiro (vulnerabilidade e estado imunológico) com o *Plasmodium sp* (espécie infectante e densidade parasitária).
- A concentração elevada de lactato e amônia na circulação é responsável pelos sintomas neurológicos na malária grave.
- A forma grave da doença está relacionada somente à infecção pelo *Plasmodium Falciparum* e independe da densidade parasitária.
- A citoaderência e o processo de formação de rosetas são fenômenos presentes na infecção pelo *Plasmodium Falciparum*, porém não estão relacionados às formas graves da infecção.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO****DO PARÁ – BELÉM – PA**

26 – A icterícia é achado comum nas afecções que cur- sam com dor em hipocôndrio direito e sugere comprom- etimento do fluxo biliar. ASC, 40 anos de idade, estivador, apresenta icterícia de início súbito e dor no hipocôndrio direito. Ao exame físico apresenta fácies de sofrimento, icterícia rubínica, febre de 39°C, Murphy negativo e dor à palpação de grupos musculares. Observando o contexto desse caso, o diagnóstico mais provável é de:

- Colecistite não litiásica.
- Leptospirose.
- Malária.
- Câncer de pâncreas.
- Hepatite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO****DO PARÁ – BELÉM – PA**

27 – A malária é doença endêmica na Amazônia Legal, cujo diagnóstico precoce e tratamento correto e imediato são de grande importância para evitar-se mortes pelas formas graves da doença. Com base no exposto, assinale a alternativa CORRETA:

- No Brasil só existem duas espécies: *Plasmodium vivax* e *P. falciparum*.
- Nas regiões Sul e Sudeste brasileiras existe baixa trans- missibilidade da malária.
- O *P. falciparum* é a principal espécie causadora das formas graves da doença.
- O *P. malariae* e o *P. ovale* não existem no Brasil.
- O *P. vivax* é de baixa transmissibilidade e alta letalidade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL****DO PARÁ SANTARÉM – PA**

28 – A doença causada pelos vírus Zika pode apresentar várias formas, sendo das mais graves a:

- Síndrome de Gorlin-Goltz.
- Síndrome de Gilbert.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Síndrome de Gardner.
- Síndrome de Peutz-Jeghers.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL****DO PARÁ SANTARÉM – PA**

29 – Sobre o Zika vírus é INCORRETO afirmar que:

- O vírus Zika é transmitido por meio da picada do mos- quito *Aedes aegypti*.
- A principal ação de combate ao mosquito é evitar sua reprodução.
- Os principais sintomas são febre, coceira, dor de cabeça, dor no corpo e nas juntas e manchas vermelhas pelo corpo.
- A infecção pelo vírus Zika na gestação está associada à hidrocefalia fetal.
- A infecção pelo vírus Zika não tem vacina identificada até o momento.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****H.U. BETTINA FERRO DE SOUZA/JOÃO****BARROS BARRETO – PA**

30 – No combate à transmissão das doenças virais pelo vetor *Aedes aegypti* é fundamental:

- A vacinação de crianças, adultos e idosos.
- O uso do fumacê em todas as cidades do país.
- O uso continuado de repelentes dia e noite.
- O uso de mosquiteiros no horário noturno.
- O saneamento no domicílio-peridomicílio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

31 – Na América, o Brasil representa o país de maior endemicidade para Leishmaniose Visceral (LV), sendo responsável pela maioria dos casos descritos neste continente, o que mostra a necessidade de atenção dos órgãos de saúde pública para o controle dessa doença que é fatal quando não tratada. Assinale a opção INCORRETA:

- A LV brasileira comporta-se como uma antropozoonose periurbana e rural, e o cão é o reservatório doméstico mais importante, podendo se apresentar desde uma fase assintomática até a morte com caquexia progressiva.
- Os sinais e sintomas de desnutrição na LV desenvolvem-se com a progressão da doença, incluindo edema periférico, queda de cabelo e alterações de pele e unhas, podendo levar a caquexia com hipotrofia muscular acentuada.
- O envolvimento pulmonar é bastante frequente na LV, sendo a pneumonite intersticial o achado mais relatado e confirmado por achados histopatológicos.
- Melhora clínica e do apetite, interrupção da febre após 7 a 10 dias do início do tratamento, ganho de peso, reversão da pancitopenia e regressão da hepatoesplenomegalia são critérios utilizados para avaliar se o tratamento está sendo adequado.
- Os pacientes que apresentam melhora clínica e a negatização inicial do mielograma e/ou mielocultura, logo após o término do tratamento, não voltam mais a apresentar sintomas ou necessidade de tratamento posterior, uma vez que são considerados curados.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN

32 – Paciente feminina, 66 anos, procura unidade de saúde referindo retorno para Palmas, após viagem em Feira de Santana, por 15 dias, com queixa de febre de início súbito, maior que 39°C, e dor articular intensa há aproximadamente 5 dias. Associa outros sintomas como cefaleia, mialgia, náusea e erupção cutânea. Ao exame clínico, apresenta hiperemia conjuntival e hipotensão arterial. Considerando a hipótese diagnóstica de infecção pelo vírus Chikungunya, qual a conduta apropriada?

- Coleta de exame diagnóstico somente por método sorológico, tratamento inicial com paracetamol, hidratação e acompanhamento ambulatorial.
- Coleta de exame diagnóstico somente por método virológico, tratamento inicial com paracetamol, hidratação e internação hospitalar.
- Coleta de exame diagnóstico por método sorológico e virológico, tratamento inicial com paracetamol, hidratação e internação hospitalar.

d) Coleta de exame diagnóstico por método sorológico e virológico, tratamento inicial com paracetamol, aspirina, hidratação e internação hospitalar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN

33 – Menina de três anos comparece em uma Unidade de Saúde do município com febre alta há 45 dias e aumento do volume abdominal há 30 dias. Exame físico: descorada 3+/4+, fígado palpável a 9 cm da borda costal direita, baço na fossa ilíaca esquerda. A principal hipótese diagnóstica e as principais alterações laboratoriais são:

- Calazar; hipoalbuminemia, hipogamaglobulinemia e leucocitose.
- Calazar; hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e pancitopenia.
- Calazar; hipogamaglobulinemia e pancitopenia.
- Esquistossomose aguda; eosinofilia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – RORAIMA – RR

34 – Assinale a questão ERRADA em relação a infecção pelos vírus da dengue, Chikungunya e Zika:

- Acometimento neurológico é mais frequente em Zika do que em dengue e Chikungunya.
- A dor muscular é frequente na Zika, na dengue e na Chikungunya.
- Discrasia hemorrágica é frequente na Zika.
- Dengue e Chikungunya costumam cursar com febre alta, enquanto Zika costuma cursar com febre $\leq 38^\circ$.
- Pacientes com dengue, Chikungunya e Zika podem apresentar cefaleia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – RORAIMA – RR

35 – Homem, 28 anos, procura unidade básica de saúde referindo febre, cefaleia, mialgia, edema de extremidades, artralgia e exantema há 5 dias. Exame físico: Regular estado geral, T = 39°C; FC = 98 bpm; FR = 20 irpm; pulsos cheios; PA = 110 x 70 mmHg. Qual achado clínico ou laboratorial que sugere o diagnóstico de Zika vírus?

- Edema de extremidades.
- Leucopenia.
- Fenômenos hemorrágicos.
- Hepatomegalia.
- Exantema e artralgia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA
HOSPITAL DE CIRURGIA – SE



36 – Paciente com febre de início súbito $> 38,5^{\circ}\text{C}$ e artralgia ou artrite de início súbito não explicada por outras condições e residindo ou tendo visitado áreas endêmicas (ou epidêmicas) até duas semanas antes do início dos sintomas, corresponde à definição de caso suspeito de:

- a) Febre amarela. d) Febre de Chikungunya.
b) Ebola. e) Dengue.
c) Malária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA INTEGRADO SAÚDE
ESCOLA DO SUS – TO



37 – Doença infecciosa febril, causada por vírus, que tem dor articular como um dos sintomas importantes, que pode ser transmitida pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Estamos nos referindo da:

- a) Zika.
b) Chikungunya (CHIKV).
c) Febre amarela.
d) Dengue.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA INTEGRADO SAÚDE
ESCOLA DO SUS – TO



38 – Mulher de 50 anos queixa-se de dor na panturrilha e “inchaço” da perna. O exame físico revela aumento da temperatura do membro, edema, empastamento e hipersensibilidade à dorsiflexão do pé. Qual é a principal hipótese diagnóstica?

- a) Celulite.
b) Leptospirose.
c) Arteriopatia.
d) Trombose Venosa Profunda (TVP).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



39 – Tendo em vista as controvérsias quanto à efetividade das intervenções de controle da Leishmaniose Visceral (LV), um grupo de pesquisadores desenvolveu o estudo cujos resultados são apresentados na tabela abaixo. Foram selecionadas quatro áreas geográficas semelhantes em uma capital nordestina. Na primeira delas (área D), considerada área de controle, nenhuma ação foi realizada. Na área A foi aplicado inseticida; na área B, foi feita a remoção de cães; e na área C, ambas as ações foram realizadas. Como medida de avaliação da efetividade, foi considerada a incidência de leishmaniose visceral humana. A incidência de LV nas três áreas de intervenção, no

ano seguinte ao estudo, foi comparada à incidência na área controle. Intervenções: Área A: inseticida; Área B: remoção canina; Área C: inseticida + remoção canina; Área D: nenhuma (área controle). Complete o diagrama relacionando intervenção com a racionalidade que a embasa:

Tabela 1 - Risco relativo de ocorrência de leishmaniose visceral e respectivo intervalo de 95% de confiança, após a intervenção, segundo área de intervenção.

Área	Risco relativo	I.C. 95%	
A	0,73	0,61	0,87
B	0,67	0,45	0,99
C	0,60	0,47	0,76
D	1,00	-	-

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



40 – Homem, 35 anos, procura unidade básica de saúde com febre de 39°C , mialgia, cefaleia holocraniana, tosse e icterícia há dois dias, sendo liberado com sintomáticos. Retorna após dois dias com dispneia, piora da icterícia e diminuição do volume urinário. Após avaliação médica é encaminhado ao hospital de referência. Exames de admissão: hemograma normal; creatinina: 10,5 mg/dl; ureia: 200 mg/dl; K: 3,5 mEq/L; TGO: 150 UI; TGP: 90 UI; bilirrubina total de 15 mg/dl; bilirrubina direta: 10 mg/dl. Gasometria com hipoxemia importante. Qual o provável diagnóstico desse paciente?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



41 – A “febre Chikungunya” é uma doença que passou a fazer parte da lista nacional de agravos de notificação compulsória, de acordo com a Portaria nº 1.271, de 06 de junho de 2014, do Ministério da Saúde do Brasil. Qual o gênero dos mosquitos responsáveis pela transmissão dessa doença?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

42 – Paciente com 28 anos de idade, sexo feminino, comparece à unidade de saúde com quadro de febre de início súbito ($T = 39^{\circ}\text{C}$), mal-estar geral, dores musculares e articulares e dor de cabeça na região retro-orbital. O profissional de saúde realiza a prova do laço, com contagem de 50 petéquias em uma área de $2,5\text{ cm}^2$ de pele, abaixo do manguito do esfigmomanômetro, após o tempo necessário de observação do teste. Solicita micro-hematócrito e contagem de plaquetas, que apresentam os seguintes resultados: hematócrito = 53% e plaquetas = $90.000/\text{mm}^3$. Sabendo que o paciente não apresenta nenhum sangramento, além do uso de antitérmicos apropriados, assinale a alternativa que contenha a conduta imediata mais adequada para o caso:

- Observação e retorno para exame sorológico.
- Hidratação oral no domicílio, retornando se sangramento.
- Hidratação intravenosa com observação médica.
- Restrição hídrica em ambiente hospitalar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

43 – Homem, 36 anos, comparece ao pronto atendimento relatando febre, cefaleia, fraqueza, diarreia, vômitos, dor abdominal, inapetência, odinofagia de 3 dias de evolução. Será considerado caso suspeito de Ebola se o paciente retornou:

- Da África há 10 dias e apresentar enterorragia.
- Da África há 25 dias e apresentar hepatomegalia.
- Da Nigéria há 8 dias e apresentar linfadenomegalia.
- De Serra Leoa há 21 dias com ou sem gengivorragia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

44 – Primigesta, 32 semanas, chega à maternidade com febre há 3 dias, associada à cefaleia, dor retro-orbitária, prostração e mialgia. Nega náuseas e vômitos. Foi classificada como Grupo A da dengue, recebendo tratamento ambulatorial e sendo orientada sobre os sinais de alarme. Pode-se afirmar que é um sinal de alarme:

- Diminuição da diurese.
- Exantema.
- Prova do laço positiva.
- Leucopenia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

45 – Paciente masculino, 40 anos, morador do Estado do Rio de Janeiro, relata ter retornado de viagem à África há aproximadamente 14 dias. Apresenta como queixa principal episódios de calafrio e tremores intensos, seguidos de febre que varia entre 40°C e 39°C , acompanhada de sudorese, e iniciados há cerca de cinco dias. Ao exame

físico: hipocorado; icterico; exibindo hepatomegalia e esplenomegalia dolorosas à palpação. Considerando os dados clínicos e epidemiológicos descritos, a principal hipótese diagnóstica é:

- Febre amarela.
- Infecção por H1N1.
- Dengue.
- Leptospirose.
- Malária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – SÃO PAULO – SP

46 – “Paciente com febre de início súbito $> 38,5^{\circ}\text{C}$ e artralgia ou artrite de início súbito não explicada por outras condições e residindo ou tendo visitado áreas endêmicas (ou epidêmicas) até duas semanas antes do início dos sintomas”, corresponde à definição de caso suspeito de:

- Febre amarela.
- Ebola.
- Malária.
- Febre Chikungunya.
- Dengue.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ALVORADA – SP

47 – Sobre a febre amarela, considere as seguintes afirmativas.

- É uma infecção viral transmitida por picada de mosquito, que se caracteriza por sinais sistêmicos gerais, como febre, mal-estar, mialgia, cefaleia e manifestações gastrointestinais que duram em torno de 7 dias. Os sintomas hepáticos e renais ocorrem sempre após essa fase inicial;
- As manifestações hepáticas e renais da febre amarela ocorrem somente nos pacientes que evoluem para as formas graves e malignas da doença. As formas leves e moderadas não apresentam alterações hepáticas;
- A vacina da febre amarela é composta por vírus inativado, motivo pelo qual é contraindicada somente para pacientes com histórico de alergia à proteína de ovo;
- O diagnóstico laboratorial da febre amarela baseia-se em metodologias sorológicas, com a pesquisa de anticorpos IgG e IgM. Os testes para isolamento viral e de detecção de ácido nucleico também podem ser utilizados para pacientes que estejam em uma fase precoce da doença. Estão CORRETAS as afirmativas contidas, APENAS, em:
 - I, III e IV.
 - III e IV.
 - II e IV.
 - I e II.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

48 – Na abordagem clínica da dengue, é ERRADO afirmar que:

- A realização da prova do laço está indicada em todo caso suspeito de ter a doença.
- Nos pacientes com comorbidades, nos menores de cinco anos, nos maiores de 60 anos e nas gestantes é obrigatória a realização de hemograma.
- O sangue para realizar a sorologia para pesquisa de anticorpos específicos deve ser coletado a partir do sexto dia do início dos sintomas.
- A presença de dor abdominal intensa e contínua é indicativo de necessidade de internação do paciente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

49 – Mariana, 4 anos, vem ao pronto-socorro com relato de dor abdominal há 1 dia, acompanhada de vômitos frequentes, oligúria, cefaleia, dor em todo o corpo e grande prostração. Consciente, pálida, desidratada, taquicárdica, perfusão capilar diminuída, hipotermia leve, petéquias esparsas e hipotensão. A Prova do Laço é positiva. Todas as alternativas abaixo são opções de condutas iniciais, EXCETO:

- Internação em leito de cuidados intensivos.
- Corticosteroide EV.
- Analgésico.
- Hidratação parenteral.
- Balanço hídrico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS

50 – Assinale a assertiva CORRETA sobre a temperatura corporal:

- A temperatura corporal varia de acordo com o ritmo circadiano, sendo mais alta pela manhã e mais baixa ao final do dia.
- O tratamento da febre retarda a resolução de infecções virais ou bacterianas, visto que a elevação da temperatura corporal atua como um adjuvante do sistema imunológico.
- Na leptospirose, pode ocorrer bradicardia na presença de febre (dissociação pulso-temperatura).
- O choque séptico está associado a aumento da temperatura corporal; na presença de hipotermia, o clínico deve investigar outro mecanismo causador do choque.
- A hipertermia maligna deve ser tratada com antipiréticos, como o paracetamol, pois são mais efetivos do que medidas físicas de resfriamento corporal (ex.: cobertores gelados, banho com gelo, soro gelado por sonda nasogástrica ou em lavado peritoneal).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

51 – Mulher de 60 anos adquire malária por *Plasmodium vivax* não grave através de uma transfusão de concentrado de hemácias. Levando em consideração o ciclo biológico do *P. vivax*, o tratamento de primeira escolha deve ser:

- Cloroquina isoladamente.
- Cloroquina associada à primaquina.
- Arteméter combinado com lumefantrina.
- Artesunato combinado com mefloquina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE MACEIÓ – AL

52 – Estima-se que mais de 40% da população mundial esteja exposta ao risco de adquirir Malária. Em 2006, só

no Brasil, foram registrados 549.182 casos de Malária, 99,7% dos quais na Amazônia Legal. A transmissão nessa área está relacionada a fatores: biológicos (presença de alta densidade de mosquitos vetores), geográficos (altos índices de pluviosidade, amplitude da malha hídrica e cobertura vegetal), ecológicos (desmatamento, construção de hidroelétricas, estradas, de sistema de irrigação e açudes), e sociais (presença de numerosos grupos populacionais, morando em habitação com ausência completa ou parcial de paredes laterais e trabalhando próximo ou dentro das matas e dos criadouros). É caso suspeito de Malária toda pessoa que apresentar quadro:

- Febril, que seja residente ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de Malária no período de 8 a 30 dias, anteriores à data dos primeiros sintomas.
- De paroxismo febril com os seguintes sintomas: calafrios, tremores generalizados, cansaço, mialgia, desde que seja em área em que haja transmissão de Malária há mais de 12 meses.
- Febril, independente da região em que vive, e que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de Malária no período de 7 a 15 dias, anteriores à data dos primeiros sintomas.
- De paroxismo febril com os seguintes sintomas: calafrios, tremores generalizados, cansaço, mialgia, desde que seja residente em área onde haja transmissão de Malária, independente do tempo de residência.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM

53 – A respeito das doenças infecciosas que cursam com febre hemorrágica, marque a alternativa INCORRETA:

- Dentre os sintomas causados pela infecção pelo vírus Ebola, estão: quadro súbito de febre, cefaleia, faringite, mialgias e astenia.
- Embora a febre hemorrágica associada à dengue possa ocorrer na dengue primária, a maioria dos casos está associada à infecção de hospedeiros anteriormente sensibilizados pela infecção prévia por outro sorotipo.
- Muitos dos casos de febre amarela são abruptos, breves e autolimitados. Infecção inaparentes são comuns e a doença sintomática costuma ser relativamente branda.
- A febre Chikungunya é caracterizada por início súbito de febre e artralgia grave. Sintomas constitucionais, calafrios, cefaleia, fotofobia, dor retro-orbitária, mialgias e faringite são incomuns.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM

54 – A.M.T., adolescente, viajou para Careiro, após 1 semana apresentou cefaleia intensa, febre, mialgia, artralgia (febre quebra-ossos) e após alguns dias começou exantema. O diagnóstico provável é:

- Sarampo.
- Sepse.
- Dengue.
- Varicela.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO AMAPÁ – AP

55 – Com relação ao tratamento para malária *vivax* em menor de 6 meses, devemos considerar:

- Não há tratamento específico para esta faixa etária.
- Trata-se com cloroquina e primaquina.
- Trata-se só com primaquina.
- Trata-se só com cloroquina.
- Trata-se com artesunato.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

56 – Paciente masculino, 34 anos, dá entrada na emergência com história de 5 dias de febre alta, cefaleia intensa, mialgia e náuseas. Negava artrite, artralgia ou coriza. No exame físico, chama atenção a hiperemia conjuntival, faringite e um exantema maculopapular com descamação. Não há relato de caso semelhante em sua região. O paciente é missionário e refere viagem para a Guiné há 15 dias. Caso o paciente desenvolva choque associado a fenômenos hemorrágicos, sem quadro respiratório relevante, a etiologia mais provável será:

- Ebola.
- Influenza.
- Hantavírus.
- Chikungunya*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

57 – Criança de quatro anos apresenta há vários dias: febre, dor abdominal, cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, exantema. Há 48 horas a dor abdominal tornou-se mais intensa e contínua; foi detectado hepatomegalia dolorosa, sonolência e hipotermia. RX de tórax revelou pequeno derrame pericárdico. Qual a principal hipótese diagnóstica?

- Dengue.
- Influenza.
- Febre amarela.
- Meningococcemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF

58 – O tratamento para dengue recomendado pelo Ministério da Saúde baseia-se na hidratação adequada, levando em consideração o estadiamento da doença em 4 grupos: A, B, C e D. Considerando essa informação, assinale a alternativa que apresenta uma característica do grupo B:

- Presença de petéquias.
- Prova do laço negativa.
- Oligúria.
- Choque cardiocirculatório.
- Insuficiência respiratória.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF

59 – No que diz respeito ao estadiamento e ao tratamento dos casos suspeitos de dengue, julgue o item subsequen-

te. Paciente com prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas e de sinais de alarme deve ser tratado com hidratação oral, analgésicos e antitérmicos, devendo-se evitar a prescrição de AAS.

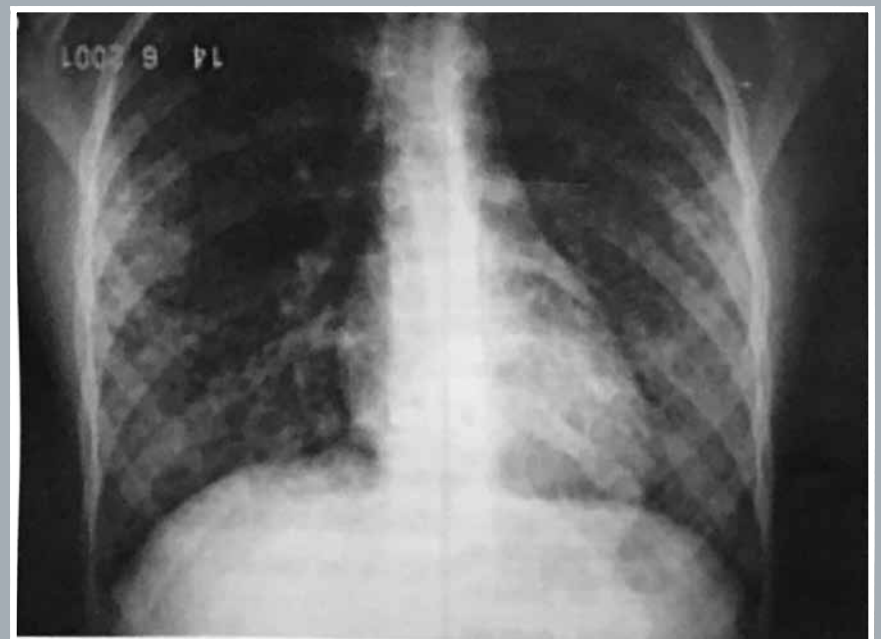
- CERTO.
- ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

60 – Um homem de 35 anos de idade procurou o serviço de emergência por apresentar febre e dores musculares há 3 dias. As dores se concentram, principalmente, nos membros inferiores. Ele relatou que há cerca de 24 horas vem observando escurecimento da urina, sem redução do volume urinário e que apresentou dois episódios de hemoptise nesse período. Negou doenças crônicas e informou que não faz uso de medicação. O exame clínico revelou: regular estado geral; icterico (++/4+); hipocorado (++/4+); frequência cardíaca = 90 bpm; pressão arterial = 130 x 80 mmHg; frequência respiratória = 36 irpm; temperatura axilar = 39,2 °C. A ausculta pulmonar permitiu detectar murmúrio vesicular audível com crepitações difusas. O abdome mostrava-se doloroso à palpação em mesogástrio e hipocôndrio esquerdo. Os exames laboratoriais evidenciaram: Ht = 28% (VR = 35 - 45%); Hb = 10 g/dl (VR = 11,5 - 15 g/dl); leucócitos = 15.200/mm³ (S = 82%; B = 8%; L = 9%; M = 1%) (VR = 4.000 - 11.000 mm³); plaquetas = 98.000/mm³ (VR = 100.000 - 400.000 mm³); ureia = 190 mg/dl (valor de referência = 10 - 20 mg/dl); creatinina = 8,9 mg/dl (valor de referência = 1,5 mg/dl); Na = 135 mEq/L (valor de referência = 136 - 145 mEq/L); K = 2,5 mEq/L (valor de referência = 3,5 - 5 mEq/L); CPK = 1.250 UI/L (valor de referência = 60 - 400 UI/L); bilirrubina total = 8,2 mg/dl (valor de referência = 0,3 - 1 mg/dl); bilirrubina direta = 64 mg/dl (valor de referência = 0,1 - 0,3 mg/dl); bilirrubina indireta = 1,7 mg/dl (valor de referência = 0,2 - 0,7 mg/dl); AST = 120 UI/L (valor de referência = 10 - 37 U/L); ALT = 130 UI/L (valor de referência = 11 - 45 U/L). A radiografia de tórax, realizada na admissão, está ilustrada a seguir. De acordo com o quadro descrito e as informações apresentadas, assinale a alternativa que apresenta, respectivamente, a hipótese diagnóstica e a conduta a ser estabelecida a partir desse momento.



- Leptospirose; reposição de potássio e diálise peritoneal precoce.
- Pneumocistose; hidratação vigorosa, sulfametoxazol-trimetoprim.
- Febre tifoide; hidratação vigorosa, aminopenicilinas e fluoroquinolonas.
- Colangite esclerosante primária; colangiografia endoscópica retrógrada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

61 – Em uma unidade de saúde da família, um adolescente de 16 anos de idade procura atendimento. Ele conta que há 3 dias está com febre de 37,9°C e dores no corpo, especialmente na região abdominal. Hoje ficou assustado, pois teve importante sangramento gengival. O exame físico no momento está normal. O teste do laço é negativo. Qual deveria ser a conduta adotada em relação a esse paciente?

- Orientar repouso domiciliar e hidratação oral, pois ainda não existe sinal de alarme.
- Solicitar hemograma, pois o quadro de leucocitose indicará a gravidade da doença na fase aguda.
- Solicitar internação hospitalar, pois a fragilidade capilar associada à dor abdominal indica gravidade da doença.
- Solicitar sorologia para dengue e aguardar o resultado para instituir o tratamento, orientando o repouso e hidratação oral em casa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES

62 – Em relação à síndrome do choque da dengue, assinale a alternativa INCORRETA:

- O choque é de início súbito, geralmente nas primeiras 48 horas após início do quadro febril.
- O choque é de curta duração, geralmente não excedendo 24 a 48 horas.
- As manifestações hemorrágicas, quando presentes, geralmente se intensificam na fase do choque.
- A disfunção miocárdica geralmente é transitória e limitada à fase de choque.
- A fase de reabsorção ocorre em cerca de 48 horas após o término do mesmo, com risco aumentado para hipovolemia, insuficiência cardíaca e congestão pulmonar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS – GO



63 – A dengue é a doença viral, transmitida por mosquito, mais prevalente do mundo. A prova do laço é utilizada na avaliação dos pacientes acometidos por essa doença. Segundo o documento “Dengue - diagnóstico e manejo clínico - criança” (Ministério da Saúde, 2011), essa prova, em crianças:

- Deve apresentar dez ou mais petéquias na área delimitada para ser considerada positiva.
- Deve ser realizada mantendo-se o manguito insuflado até o valor correspondente à fórmula $(PAS + PAD \times 2) / 3$.
- Deve ser realizada mantendo-se o manguito insuflado até o valor determinado por um período de seis minutos.
- Deve ser realizada desenhando-se um quadro de cinco centímetros de lado no antebraço da criança e contando o número de plaquetas formadas dentro dele.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA – MA

64 – Qual é o agente etiológico do Calazar (leishmaniose visceral)?

- Leishmania braziliensis*.
- Leishmania guyanensis*.
- Leishmania donovani*.
- Leishmania amazonensis*.
- Leishmania lainsoni*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE SAÚDE DA SAÚDE DO MARANHÃO – MA

65 – O trecho da reportagem abaixo foi publicado em 13/11/2014 no portal g1.globo.com: “Navio com destino ao MA deixa práticos em alerta para surto de Ebola. Um navio cargueiro de bandeira holandesa Clipper Alba, que partiu da Libéria, e que estava ancorado em território amapaense, está seguindo, desde esta quinta-feira (13), com a sua embarcação, com destino ao Porto do Itaqui, em São Luís. [...] Sobre o assunto, a ANVISA informou que a previsão é que a inspeção seja feita normalmente, já que não há, até o momento, nenhum relato concreto de suspeita da doença a bordo.” Disponível em: “http://g1.globo.com/ma/maranhao/noticia/2014/11/navio-com-destino-ao-ma-deixa-praticos-em-alerta-para-surto-de-ebola.html.” Os critérios para definição de infecção pelo Ebola envolvem aspectos clínicos e epidemiológicos. Observe as variáveis abaixo:

- Paciente procedente há menos de 21 dias de países com casos confirmados de Ebola, como Libéria e Estados Unidos;
- Paciente com febre e, obrigatoriamente, um dos seguintes: tosse, diarreia ou fenômenos hemorrágicos;
- Paciente com relato de contato com indivíduo suspeito, ainda sem confirmação de infecção por Ebola.

FAZ PARTE dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil no ano de 2014 para CASO SUSPEITO de infecção de Ebola:

- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas I e II.
- Apenas II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

66 – Sobre a malária, podemos afirmar que:

- As espécies mais prevalentes no Brasil são *P. falciparum* e *P. malariae*.
- A transmissão vetorial ocorre pela picada de mosquitos do gênero *Lutzomyia*.
- O período de incubação é inferior a 7 dias, independente da espécie de plasmódio.
- O homem é o único reservatório com importância epidemiológica.
- Mato Grosso do Sul é considerada área endêmica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS

67 – Leishmaniose visceral, no Brasil, está em expansão: novas áreas de casos caninos e humanos têm sido relatadas. Sobre a epidemiologia e métodos diagnósticos, é CORRETO afirmar que:

- No Brasil, casos humanos geralmente precedem os casos em cães.
- No Brasil, o principal vetor é *Lutzomyia longipalpis*.
- A *Leishmania chagasi* não é responsável pelos casos de leishmaniose visceral no Brasil.
- O tratamento específico no cão (drogas leishmanicidas humanas) está indicado e aprovado pelo Ministério da Saúde.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

68 – Adolescente de 15 anos, sexo masculino, procura atendimento por aumento do volume abdominal há 4 meses. Queixa-se de astenia e anorexia e febre baixa diária. Diz ter emagrecido 9 kg no período. No exame físico, está descorado 3+/4+, icterícia ++/++++. Assinale a alternativa que apresenta o diagnóstico e o achado no exame físico abdominal esperado:

- Leishmaniose visceral; hepatomegalia dolorosa e esplenomegalia volumosa.
- Linfoma; múltiplas massas abdominais palpáveis.
- Cirrose com hipertensão portal; piparote positivo e circulação colateral do tipo porta.
- Câncer de cólon; abdome escavado com massa palpável em hipocôndrio esquerdo.
- Tuberculose com ascite neoplásica; piparote positivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(REVALIDA DISCURSIVA)



REVALIDA UFMT – MT

69 – Homem, 28 anos, ornitólogo, natural e residente no Rio de Janeiro, refere febre alta diária, de início há 5 dias, acompanhada de cefaleia intensa, calafrios e tremores, seguida de sudorese profusa. Procurou atendimento médico, sendo diagnosticado com virose e tratado com sintomáticos. Há 24 horas houve piora do estado geral, com confusão mental, hipotensão e diminuição da diurese. Irmão refere que outro participante da pesquisa em campo realizada pela instituição em que trabalha, na Mata Atlântica, também desenvolveu, há 10 dias, quadro febril a esclarecer. A partir

dessas informações, qual o diagnóstico clínico para o quadro? Justifique.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

70 – Em períodos chuvosos com inundações, são comuns os casos de leptospirose em nosso meio. Características clinicolaboratoriais são fundamentais para o diagnóstico presuntivo dessa condição, antes que o diagnóstico sorológico seja disponível. Qual das características abaixo NÃO costuma ser observada em casos graves de leptospirose?

- Insuficiência renal aguda com hipocalemia.
- Anemia hemolítica *Coombs* positivo.
- Hemorragia pulmonar.
- Meningite linfomonocitária.
- Miocardite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

71 – Em relação à febre Chikungunya, é INCORRETO afirmar que:

- Os sintomas da doença são clinicamente semelhantes aos da dengue.
- As drogas de escolha para o tratamento da febre Chikungunya são ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios.
- A principal manifestação clínica que a difere da dengue são as fortes dores articulares.
- A febre pode ser contínua ou intermitente e geralmente é alta (acima de 39 graus).
- Os principais fatores de risco para cronificação são idade acima de 45 anos e desordem articular preexistente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

72 – No que diz respeito à temática de transição epidemiológica no Brasil, algumas doenças são caracterizadas com tendência decrescente, EXCETO:

- Difteria.
- Rubéola.
- Coqueluche.
- Febre amarela silvestre.
- Febre tifoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES UFRN – RN

73 – Jovem, 14 anos, residente na periferia de Natal-RN, apresenta febre alta; hiporexia; apatia e perda ponderal há 45 dias. Refere ainda episódios de diarreia líquida: 4 episódios/dia, sem muco ou sangue. No bairro onde mora, houve alguns casos semelhantes ao seu. Ao exame físico, observa-se febre (38,7°); palidez (+++/4+); emagrecimento e edema de membros inferiores. A ausculta pulmonar é normal. O ritmo cardíaco é regular, sem sopros. O abdome é globoso, com fígado palpável a 6 cm do rebordo costal direito e a 4 cm do apêndice xifoide. O baço é palpável a 8 cm do rebordo costal esquerdo. Os exames laboratoriais iniciais apresentam 29% de hematócrito; 2.500 leucócitos; 55.000 plaquetas e albumina = 2,5 g/dl. Quanto a esse quadro clínico, é CORRETO afirmar que:

- O quadro é sugestivo de leishmaniose visceral, a qual deve ser confirmada por mielograma e tratada com antimonial pentavalente.
- O quadro é compatível com ancilostomíase, a qual deve ser confirmada por exame parasitológico de fezes (Hoffman) e tratada com metronidazol oral em dose única.
- Trata-se de um caso de disenteria amebiana, a qual pode ser confirmada por colonoscopia e tratada com teclozan.
- Trata-se de um caso de febre hemorrágica da dengue já com sinais de fuga plasmática capilar, devido à hipoalbuminemia, necessitando de hidratação venosa vigorosa.

bilirrubina total de 12 mg/dl com 9,0 de direta; AST (TGO) e ALT (TGP) de 100 e 110 UI. Com esses dados, você pode considerar como principal hipótese:

- Febre amarela.
- SIDA com infecção pelo citomegalovírus.
- Dengue visceral.
- Leptospirose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE COMUNITÁRIA
DA REGIÃO DE CHAPECÓ – SC

75 – Homem de 34 anos, previamente hígido, iniciou há dois dias com prostração intensa, mialgias, cefaleia frontal e diminuição do apetite. Exame físico: regular estado geral; lúcido; orientado e coerente; temperatura axilar 38°C; está icterico, com lesões cutâneas eritematomaculares; sufusão conjuntival; e dor à palpação em membros inferiores. Qual é o diagnóstico mais provável e a melhor conduta para o paciente?

- Febre amarela; solicitar confirmação laboratorial através de sorologia pareada e teste de microaglutinação.
- Leptospirose; iniciar imediatamente com cefalosporina de 1ª geração.
- Leptospirose; ficar atento para complicações pulmonares, neurológicas e urinárias.
- Dengue hemorrágica; solicitar sorologia e prescrever sintomáticos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO
GRANDE DO NORTE – RN

74 – Paciente masculino, 35 anos, pedreiro, morador de Curitiba, chega ao pronto-socorro com quadro de cefaleia e mialgias intensas que se iniciaram há 2 dias e estavam piorando progressivamente. No dia da consulta, notou urina escura e coloração amarelada na pele. Familiares referem que o paciente não viaja há mais de 6 meses. Ao exame apresenta-se em regular estado geral, febril, letárgico, com força muscular e tônus muscular preservados, porém, havia rigidez de nuca +/4+, icterícia +++/IV, petéquias subconjuntivais, fígado e baço não eram palpáveis. Colhido liquor, este era claro, com 98 leucócitos, sendo 80% de células linfomononucleares. Glicose e proteínas eram normais. Não se observaram bactérias no GRAM; leucograma com 14.500 leucócitos, 20% bastões; 70% de segmentados e 0 (zero) eosinófilos e plaquetas = 74.000; Na+ = 135 mEq/L; K+ = 2,0 mEq/L; creatinina = 5,2 mg/dl;

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

76 – Homem, 65 anos, caminhoneiro, que carrega madeira da região Norte (Rondônia) para o estado de São Paulo, procura atendimento médico. HMA: há 4 meses queixa-se de febre diária, associada a episódios de tremedeira. ES: demonstraram anemia, trombocitopenia e uma gota espessa com alta parasitemia por *Plasmodium vivax*. Evolução: refere ter recebido tratamento durante 3 dias e apresentou remissão completa dos sintomas. Desde então, não viajou mais para fora do estado de São Paulo. Entretanto, voltou a apresentar febre diária há 4 dias. Repetiu a gota espessa que se mostrou positiva para o *Plasmodium vivax* (1 parasita/campo). A medicação mais indicada para prevenir uma situação como a descrita acima é:

- Artesunato.
- Cloroquina.
- Mefloquina.
- Primaquina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PEDRO ERNESTO – RJ**

77 – Menino de seis anos chega ao pronto atendimento com história de febre diária, aferida em 39,2°C, há seis dias, cefaleia, artralgias e mialgias intensas acompanham o quadro. Procurou atendimento médico há três dias no qual foi prescrito anti-inflamatório não esteroide por apresentar hiperemia de orofaringe. O exame físico mostra hepatomegalia dolorosa e hipotensão postural, sendo a prova do laço negativa. Entre os exames solicitados, encontram-se: hematócrito de 40%; 3.990 leuc/mm³; sendo 59% linfócitos; presença de linfócitos atípicos; 88.200 plaquetas/mm³; elevação das enzimas hepáticas e musculares e a ecocardiografia revelou disfunção miocárdica com comprometimento da fração de ejeção, caracterizando disfunções orgânicas. Diante deste quadro clínico e laboratorial, a hipótese diagnóstica de dengue foi elaborada, sendo testada a antigenemia através de NS1 que se mostrou negativa. Na história patológica pregressa não havia evidências de dengue e a história das imunizações mostrava que as vacinas estavam atualizadas. Nesta fase da doença, pode-se esperar que a (o):

- Antigenemia testada através de NS1 negativa afaste a hipótese diagnóstica.
- Sorologia para dengue IgG não reagente afaste a hipótese diagnóstica.
- Isolamento do vírus da dengue negativo afaste a hipótese diagnóstica.
- Sorologia para dengue IgM reagente confirme a hipótese diagnóstica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO – RJ**

78 – Entre os exames citados abaixo, o mais sensível no diagnóstico laboratorial da febre tifoide está baseado no isolamento e identificação do agente etiológico, em:

- Mielocultura.
- Hemocultura após a terceira semana da doença.
- Hemocultura nas duas semanas iniciais da doença.
- Urinocultura antes da segunda semana da doença.
- Coprocultura na primeira semana.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

79 – Homem de 25 anos, natural e procedente de Bauru (SP), apresentou, no mês de janeiro de 2013, história de 2 dias de febre alta, calafrios, cefaleia e mialgia em panturrilha. Exame físico: BEG; sufusão conjuntival bilateral; restante do exame normal. A hipótese diagnóstica e o diagnóstico diferencial são, respectivamente:

- Meningite viral; dengue.
- Leptospirose; malária.
- Dengue; febre maculosa.
- Leptospirose; dengue.
- Calazar; infecção por H1N1.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

80 – Considere as assertivas abaixo sobre a dengue.

I- Prova do laço positiva é uma manifestação frequente e específica nos casos de dengue, principalmente nas formas graves;

II- Os pacientes podem evoluir para choque sem evidências de sangramento espontâneo ou prova do laço positiva;

III- Na criança, o início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica.

Quais são CORRETAS?

- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas II e III.
- I, II e III.



1 COMENTÁRIO A meningococemia não costuma ESPERAR tantos dias para se manifestar em plenitude - é muito mais abrupta, abrindo um quadro de choque e lesões cutâneas PURPÚRICAS logo nas primeiras horas de doença (D errada). A febre amarela, quando evolui de forma grave, é marcada por icterícia, vômitos com aspecto em borra de café, fenômenos hemorrágicos e disfunção

renal (C errada). A influenza em sua forma grave costuma acometer o trato respiratório inferior (B errada). A dengue, por sua vez, evolui de forma ominosa com um quadro de intensa PERDA VOLÊMICA para o terceiro espaço, causando choque hipovolêmico e derrames cavitários (inclusive pericárdico) - a famosa “síndrome do extravasamento plasmático”. Resposta: A.



2 COMENTÁRIO A infecção pela *Leptospira interrogans* pode evoluir de duas formas: a forma mais grave (10% dos casos), também chamada de síndrome de Weil ou forma íctero-hemorrágica, e a forma mais branda (90%), que cursa com sinais e sintomas inespecíficos, sem icterícia (anictérica). Na síndrome de Weil, podemos observar um quadro de injúria renal aguda *hipocalêmica*, hemorragia pulmonar e icterícia (não marcaremos A ou C).

Na MAIORIA (cerca de 80%) dos casos de leptospirose existe invasão linfomonocitária do liquor (meningite asséptica - não marcaremos D). O miocárdio é acometido com frequência (mesmo que não haja disfunção contrátil - não marcaremos E). Apesar de haver algumas manifestações decorrentes da resposta imune do hospedeiro à *Leptospira*, a anemia hemolítica autoimune não é esperada. Resposta: letra B.



3 COMENTÁRIO A *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório de células do sistema fagocitário mononuclear e sua presença geralmente representa uma supressão reversível e específica da imunidade celular, o que permite a disseminação e multiplicação do parasito. Só uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença. Após a infecção, caso o indivíduo não desenvolva a doença, observa-se que os exames que pesquisam imunidade celular ou humoral permanecem reativos por longo período. Isso requer a presença de antígenos, podendo-se concluir que a leishmania ou alguns de seus antígenos estão presentes no organismo infectado durante longo tempo, depois da infecção inicial. Esta hipótese apoia-se no fato de que indivíduos que desenvolvem alguma imunossupressão podem apresentar quadro de leishmaniose visceral muito além do período habitual de incubação. Nos casos sintomáticos iniciais, há esplenomegalia, hepatomegalia e achados sugestivos de pancitopenia, como febre e astenia. Se não for diagnosticada e tratada adequadamente, a doença evolui e pode ocorrer

emagrecimento significativo, comprometimento da função hepática e renal, febre contínua e redução do número de plaquetas e de leucócitos, levando a sangramento, infecções bacterianas e óbito. Os critérios de cura são essencialmente clínicos. O desaparecimento da febre é precoce e acontece por volta do 5º dia de medicação; a redução da hepatoesplenomegalia ocorre nas primeiras semanas. Ao final do tratamento o baço geralmente apresenta redução de 40% ou mais em relação à medida inicial. A melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) surgem a partir da segunda semana. As alterações vistas na eletroforese de proteínas se normalizam lentamente, podendo levar meses. O ganho ponderal do paciente é visível, com retorno do apetite e melhora do estado geral. Nesta situação, o controle através de exame parasitológico ao término do tratamento é dispensável. O seguimento do paciente tratado deve ser feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento e na última avaliação, se permanecer estável, é considerado curado. Portanto, a alternativa claramente incorreta é a opção E.



4 COMENTÁRIO *Febre + exantema durante a gestação.* Em nosso meio, isso pode ser Zika, mas também pode ser dengue e/ou Chikungunya. Em vista do surgimento do exantema somente após a defervescência, além das queixas de mialgia e cefaleia, e também da presença de plaquetopenia e aumento de AST, diríamos que o diagnóstico mais provável aqui é DENGUE. O fato de a paciente ter história de dengue não afasta esta possibilidade, pois como existem 4 sorotipos da doença, é possível “pegar dengue” até 4 vezes. A Zika cursa com febre baixa oligossintomática e exantema JUNTO COM A febre, geralmente tendo início antes de três dias. O exantema da Zika é tipicamente muito pruriginoso, e costuma se acompanhar de importante conjuntivite (olho vermelho). Além do mais, na Zika não se esperava plaquetopenia ou alteração de aminotransferases, ao contrário da dengue. Na Chikungunya a febre tende a ser muito alta, sendo seu principal comemorativo a artralgia/artrite incapacitante, não se esperava plaquetopenia. De toda forma, a abordagem protocolar para o quadro de febre + exantema em

nosso meio nos obriga a considerar todas as três hipóteses diagnósticas, e como se trata de paciente gestante, é mandatório colher exames para o diagnóstico etiológico, lançando mão de métodos de biologia molecular ou isolamento viral (já que ainda estamos nos primeiros 5 dias de doença, período em que tais métodos possuem maior sensibilidade). Apesar de incluirmos as três doenças no diagnóstico diferencial, a abordagem terapêutica é sempre orientada pela possibilidade etiológica mais grave em termos agudos, isto é, a *dengue*, que das três viroses é aquela com maior potencial de letalidade! Assim, como a paciente não possui sinais de alarme, tampouco tem prova de laço positiva ou alterações do hemograma (hemoconcentração), a conduta consiste apenas de hidratação oral (que poderá ser feita em domicílio, já que não há motivos claros para a internação da paciente), além de sintomáticos conforme a necessidade. Ela deve ser reavaliada em 48h, pois neste prazo os sinais de alarme ainda podem surgir. Caso tais sinais se manifestem antes disso, ela deverá ser reavaliada imediatamente. Resposta certa: D.



5 COMENTÁRIO Os sinais de alarme da dengue são achados clinicolaboratoriais utilizados para classificar os pacientes de acordo com a gravidade e assim guiar o tratamento. Servem como um “aviso” de que o paciente VAI evoluir para a forma grave da doença, caso o tratamento não seja instituído de forma oportuna e adequada. Eles costumam ocorrer no período de defervescência da febre (3º e 7º dia de doença), devido ao aumento de permeabilidade capilar provocado pela infecção da dengue. São

eles: dor abdominal intensa e contínua; vômitos persistentes; hipotensão postural e/ou lipotímia; hepatomegalia dolorosa; sangramento de mucosa ou hemorragias importantes (hematêmese ou melena); sonolência ou irritabilidade; diminuição da diurese; diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia; aumento repentino do hematócrito; desconforto respiratório. Apenas a LETRA A cita corretamente os sinais de alarme da dengue, sendo, portanto, a resposta da questão.



6 COMENTÁRIO Nessa questão, sem muitos dados, o autor nos convida a marcar a opção mais adequada para um quadro febril agudo com manifestações articulares proeminentes. Certamente, artralgias são comuns a todos os itens colocados pela questão. Porém, a riqueza

de achados articulares, que leva inclusive ao nome da doença — “aqueles que se dobram” — é marcante na **febre Chikungunya**. Em alguns casos, pode haver até mesmo cronificação da lesões, fazendo diagnóstico diferencial com outras doenças reumatológicas. Resposta: letra D.

**01 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *C ou grave ou amarela.*

.....

7 COMENTÁRIO O Ministério da Saúde orienta classificar clinicamente os casos de dengue em função do risco de complicações, de modo a pautar a conduta terapêutica inicial com base nesse parâmetro. Esta classificação divide os pacientes em quatro “grupos”: A, B, C e D. O grupo A é aquele onde não há sinais de alarme nem sangramento espontâneo; o grupo B é aquele onde não há sinais de alarme, mas há sangramento espontâneo; já o grupo C é aquele onde há sinais de alarme (independentemente da presença ou não de hemorragia espontânea), e o grupo D é caracterizado pela presença

de sinais de choque circulatório. Pois bem, onde nossa paciente se encaixa? Analisando a clássica tabela dos sinais de alarme na dengue, constata-se que ela possui hepatomegalia dolorosa, um dos sinais de alarme mais comumente encontrados. Além disso, ela apresenta ainda sinais e sintomas de uma *síndrome de derrame pleural*, condição que, na dengue, assim como os sinais de alarme, significa a existência da *síndrome do extravasamento capilar* e, por conseguinte, tem o mesmo significado dos sinais de alarme. Logo, trata-se de dengue GRUPO C (dengue grave ou amarela).

Sinais de alarme na Dengue

- Dor abdominal intensa e contínua;
- Vômitos persistentes;
- Hipotensão ortostática e/ou lipotimia;
- Hepatomegalia dolorosa;
- Hemorragias importantes;
- Sonolência e/ou irritabilidade;
- Diminuição da diurese;
- Hipotermia ou queda abrupta da temperatura;
- Desconforto respiratório;
- Aumento repentino do hematócrito;
- Queda abrupta das plaquetas.



8 COMENTÁRIO Segundo o *Protocolo de Vigilância e Manejo de Casos Suspeitos de Doença pelo Vírus Ebola*, que foi publicado na época da última grande epidemia da doença, *caso suspeito* é quando temos indivíduos procedentes nos últimos 21 dias de países com transmissão atual de Ebola (na ocasião apenas três países foram

considerados: Libéria, Guiné e Serra Leoa), que apresentem *febre de início súbito*, podendo ser acompanhada de *sinais de hemorragia*, como: diarreia sanguinolenta, gengivorragia, enterorragia, hemorragias internas, sinais purpúricos e hematúria. Assim, conceitualmente, a melhor opção a ser marcada é a letra D.



9 COMENTÁRIO Sabemos que assim como a dengue e a Zika, a febre do Chikungunya também é transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes*; no entanto, do ponto de vista clínico, esta doença possui uma

característica marcante: a presença de poliartralgia envolvendo múltiplas articulações (com comprometimento frequente de punhos, mãos e tornozelos). Alternativa B correta.



10 COMENTÁRIO O ebola dá “febrão, náuseas, vômitos e diarreia”, com o paciente evoluindo de forma rápida para um estado crítico (IRA, IRpA, distúrbios hidroeletrólíticos como hipocalcemia grave). A dengue dá mais mialgia do que artralgia, raramente evoluindo com artrite. A malária dá febre com calafrios, sem acometer de forma proeminente as articulações. A febre amarela dá febrão + hepatite aguda (ictérica). Ora, “febrão + artrite/

artralgia incapacitante”, constitui a chave clínica para o diagnóstico de uma das novas arboviroses que estão “na moda” aqui no Brasil: a febre de Chikungunya, palavra em dialeto africano que quer dizer (vale memorizar isso, para criarmos um vínculo mnemônico) “aquele que se dobra” (por causa da dor articular). Inclusive, mesmo após melhora da febre muitas vítimas da Chikungunya continuam apresentando queixas articulares! Resposta certa: D.



11 COMENTÁRIO Temos aqui a mais badalada das questões sobre dengue: o reconhecimento dos sinais de alarme (alerta)! Segundo a versão do documento do Ministério da Saúde, considerado como referência bibliográfica para o concurso, estes sinais seriam: - Dor abdominal intensa e contínua, ou dor à palpação abdominal; - Vômito persistente; - Hipotensão postural e/ou lipotimia; - Sonolência, agitação ou irritabilidade; - Hepatomegalia (> 2 cm) ou fígado doloroso à palpação; - Sangramento de mucosa; - Hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena e/ou sangramento vaginal); - Oligúria (anúria nas últimas 6h); - Aumento repentino do hematócrito; - Queda abrupta das plaquetas. Dessa forma, podemos perceber que o único sinal de alarme apresentado pela questão é a

letra A. Cabe apenas lembrar que, desde 2014, o Ministério da Saúde vem propondo mudanças no sistema de classificação da dengue, em consonância com a OMS. Segundo esta recomendação, dengue com sinais de alarme seria: - Dor abdominal intensa e contínua, ou dor à palpação do abdome; - Vômitos persistentes; - Acumulação de líquidos (ascites, derrame pleural, pericárdico); - Sangramento de mucosas; - Letargia ou irritabilidade; - Hipotensão postural; - Hepatomegalia maior do que 2 cm; - Aumento progressivo do hematócrito. Reparem que parecem os mesmos, mas há discretas diferenças — a oligúria, por exemplo, não se encontra na última lista do Ministério da Saúde. De qualquer forma, a banca estava respaldada pelas referências bibliográficas, e a resposta correta para a questão foi a letra A.



12 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas da questão sobre o Ebola: A) Não existe nenhuma evidência de que pacientes assintomáticos infectados pelo vírus Ebola sejam transmissores da doença para seus contactantes (CORRETA). B) As cerimônias fúnebres em determinadas localidades africanas, nas quais as pessoas entram em contato direto com os cadáveres, são responsáveis por uma das grandes causas de disseminação do vírus Ebola em território africano (CORRETA). C) Existem 5 espécies de vírus

Ebola (*Ivory Coast*, Zaire, Sudão, Reston e Bundibugyo), sendo que a taxa de mortalidade relacionada a cada um deles é totalmente diferente. O Zaire é a espécie de maior mortalidade (55-90%), enquanto que a mortalidade associada ao vírus Bundibugyo é inferior a 30%. Só existe um caso documentado em humanos de infecção pelo subtipo *Ivory Coast*, e o paciente na ocasião, sobreviveu. Já o subtipo Reston foi associado a epidemia em macacos, não havendo casos descritos em humanos (INCORRETA). Resposta: letra C.



13 COMENTÁRIO No ano dessa questão, várias bancas aproveitaram para falar sobre infecção pelo Ebola devido à disseminação do vírus além do continente africano, o que levou, no Brasil, à elaboração do PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA E MANEJO DE CASOS SUSPEITOS DE DOENÇA PELO VÍRUS EBOLA. Este vírus causa uma doença febril aguda associada à alta mortalidade, e as epidemias, em geral, começam com um único caso contraído de reservatório natural desconhecido (provavelmente morcegos). A transmissão ocorre, principalmente, por meio de contato íntimo com pessoas enfermas ou seus líquidos corporais. A história de viagem a um dos países africanos com alta taxa de transmissão da doença naquela época (Libéria, Guiné ou Serra Leoa) era MUITO sugestiva do diagnóstico e constitui, aqui, o dado que fechava a questão. O período de incubação varia de 3 a 21 dias e a clínica é composta por início abrupto de febre, cefaleia intensa, mal-estar, mialgia, náuseas e vômitos. Também costumam ocorrer: diarreia grave, dor torácica e tosse, prostração e atividade mental diminuída. Em torno de 5 a 7 dias, principalmente em pessoas de pele clara, surge um exantema maculopapular, que pode se descamar. Nesse período, também podem ocorrer hemorragias em pele e mucosas. Outros achados são: hiperemia da conjuntiva, faringite, rubor, hepatomegalia. Aproveitando para comentar as outras alternativas: O quadro clínico da *Influenza* é caracterizado por início súbito de cefaleia, estado febril, calafrios,

mal-estar, mialgias e simultaneamente, manifestações do sistema respiratório (como tosse e inflamação na garganta). Os sintomas respiratórios geralmente se tornam mais proeminentes à medida que as manifestações sistêmicas regredem. Repare que o paciente do enunciado não tem quadro respiratório relevante. A *Hantavirose* pode se manifestar de duas formas: a forma cardiopulmonar (síndrome cardiopulmonar por hantavírus - forma brasileira) e a forma renal (febre hemorrágica com síndrome renal - característica da Ásia e Europa). A forma cardiopulmonar inicia-se com sintomas inespecíficos (febre, mialgia, mal-estar), que duram em média 3-4 dias. O aparecimento de tosse ao final dessa fase sugere a forma cardiopulmonar. É comum ainda insuficiência respiratória aguda e choque circulatório. Não são comuns alterações cutâneas e conjuntivais. Mais uma vez, nosso paciente não teve sintomas respiratórios relevantes. Também podemos afastar a forma renal porque nosso paciente não apresentou declínio da função deste órgão. Por fim, a *Chikungunya* é uma doença causada por vírus, transmitida aos humanos pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e também pelo *Aedes albopictus*. É uma doença menos grave que a dengue. Seu quadro clínico é composto por: início repentino de febre alta (> 39°C), cefaleia, mialgia, exantema e dores intensas nas articulações das mãos e dos pés. O paciente do enunciado negou artralgias! Logo, a alternativa que melhor responde a nossa questão é a letra A.



40 QUESTÃO

GABARITO UNIFESP: *Leptospirose*;

ACRÉSCIMO DE GABARITO: *OU Síndrome de Weil*.

14 COMENTÁRIO Estamos diante de um paciente jovem que se apresentou inicialmente com uma *síndrome febril aguda* acompanhada de icterícia, uma conjunção peculiar de elementos clínicos que suscita à primeira vista diversas hipóteses diagnósticas (ex.: hepatite viral, dengue, leptospirose, febre amarela, malária, sepse). Algumas informações epidemiológicas básicas (não fornecidas pelo enunciado), sem dúvida, seriam importantes para orientar nosso raciocínio diagnóstico (ex.: o paciente teve contato com água potencialmente contaminada por urina de rato? O paciente esteve em uma região endêmica para dengue, febre amarela ou malária? Ele foi vacinado contra a febre amarela?). Mas tudo bem, vamos seguir adiante e descobrir que, apesar de importantes, tais informações não chegam a ser imprescindíveis. Ora, o fato é que após ter recebido alta com tratamento sintomático (conduta que NÓS não teríamos tomado neste caso — diríamos que este paciente tinha que coletar exames laboratoriais e ficar internado até dispormos dos resultados), ele retorna dentro de alguns dias apresentando claros indícios de grave comprometimento pulmonar e renal concomitante. Trata-se, por conseguinte, da famosa *síndrome pulmão-rim*, em um paciente cujo quadro clínico se iniciou com febre e icterícia. Agora as coisas começam a ficar mais claras. Dentre as causas de síndrome febril aguda, aquela que classicamente evolui com a síndrome pulmão-rim é a **leptospirose íctero-hemorrágica**, também conhecida como **síndrome de Weil**. É interessante pontuar que na síndrome

de Weil a icterícia é causada por uma lesão hepática “subcelular”, isto é, NÃO HÁ necrose hepatocelular significativa (ALT e AST normais ou discretamente aumentadas). O que acontece é que uma Glicolipoproteína (GLP) extremamente tóxica encontrada na membrana plasmática da *Leptospira* consegue penetrar no citoplasma do hepatócito promovendo alterações funcionais, com prejuízo à etapa excretória do metabolismo da bilirrubina (a etapa mais dependente de energia). Tal fenômeno explica a hiperbilirrubinemia à custa de um predomínio da bilirrubina direta, com enzimas hepatocelulares normais ou discretamente alteradas. Nas demais etiologias de síndrome febril aguda que citamos, a icterícia seguramente seria acompanhada de grande aumento das aminotransferases e, além dessa interessante peculiaridade, outro elemento aqui presente que aponta para o diagnóstico de síndrome de Weil é a insuficiência renal aguda HIPOcalêmica. Sabemos que nas IRAs, de um modo geral, particularmente naquelas que cursam com oligúria, o nível de potássio sérico costuma estar AUMENTADO. Existem poucas causas na medicina de IRA com potássio sérico normal ou reduzido. As principais são: (1) síndrome de Weil; (2) nefrosclerose hipertensiva maligna; (3) toxicidade dos aminoglicosídeos; e (4) toxicidade da anfotericina B. Como não há história de uso de aminoglicosídeos ou “anfo” B, e como não há relato de hipertensão grave, considerando ainda que o paciente teve febre e icterícia, não resta dúvida de que a síndrome de Weil representa o provável diagnóstico para o caso.



15 COMENTÁRIO Questão excelente, porém difícil, que exigia conhecimento sobre a finalidade de cada droga no tratamento da malária. Vamos lá! O tratamento convencional para malária pelo *Plasmodium vivax* está a seguir: - 1º ao 3º dia: Cloroquina + Primaquina; - 4º ao 7º dia: apenas Primaquina. Agora vamos às funções das drogas: a cloroquina é um esquizonticida sanguíneo e gametocida para o *Plasmodium vivax*. Enquanto isso, a primaquina é um esquizonticida tecidual e gametocida, ou seja, a utilidade da primaquina neste caso é combater os hipnozoítos que se instalam no fígado. Então, vamos lembrar o ciclo da doença: o mosquito *Anopheles* pica o homem e o infecta com esporozoítas. A primeira célula a ser infectada é o hepatócito. Aqui se dará o primeiro ciclo de reprodução assexuada (esquizogonia tecidual). Ao final, são gerados esquizontes (célula multinucleada) que dará origem a várias filhas (merozoítas). Todo esse processo equivale ao período de incubação que varia de acordo com a espécie. Alguns parasitos das espécies *P. vivax* e *P. ovale* permanecem no fígado (são os hipnozoítos). Os merozoítas liberados invadem as hemácias, iniciando um novo ciclo de reprodução assexuada (esquizogonia eritrocitária). Aqui se desenvolverão formas

intermediárias (trofozoítas) até a formação de um novo esquizonte que, por sua vez, dará origem a várias filhas (merozoítas) que invadirão novas hemácias, e assim por diante. Todo esse processo que dura de 48-72h (dependendo da espécie) determinará a periodicidade dos ataques de febre da malária. Em algum momento, no entanto, alguns parasitos ao invés de seguirem esse “caminho” tradicional, evoluem para as formas sexuadas dentro das hemácias, chamadas de gametócitos, que ao serem liberados no sangue após ruptura do eritrócito podem ser ingeridos pelas fêmeas do mosquito *Anopheles*. Porém, observe: se a transmissão se deu por transfusão sanguínea, o homem não foi infectado por esporozoítas (como se fora picado pelo mosquito), não haverá instalação no hepatócito e formação de hipnozoítos. Dessa forma, a primaquina passa a ser desnecessária. Na transmissão parenteral, o paciente é infectado por esquizontes sanguíneos que darão origem diretamente a trofozoítas e merozoítas. Por esta razão, não há período de incubação e nem formação de hipnozoítas hepáticos, de forma que a primaquina passa a ser desnecessária no tratamento, que é realizado apenas com cloroquina. Portanto, letra A é o gabarito CORRETO.



16 COMENTÁRIO De acordo com o Ministério da Saúde, existem 2 definições para caso suspeito de malária: - Área endêmica: toda pessoa que apresente febre e seja residente ou tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica. - Área não

endêmica: toda pessoa que seja residente ou tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaleia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgias; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica. Alternativa A CORRETA.



17 COMENTÁRIO Revisando os grupos clínicos da dengue: A: ausência de sinais de alarme, hemorragia espontânea ou provocada (pela prova do laço), comorbidades, de características que classifiquem o paciente como grupo de risco ou condições clínicas especiais. B:

hemorragia provocada ou espontânea e grupos clínicos de risco ou especiais. C: sinais de alarme. D: choque. Como a presença de petéquias configura manifestação hemorrágica espontânea, logo, por si só coloca o paciente no grupo B. Resposta certa : letra A.



18 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas: I) A primeira fase da doença, caracterizada por sinais sistêmicos gerais, como febre, mal-estar, mialgia, cefaleia e manifestações gastrointestinais, dura 3 dias (Incorreta). II) Aproximadamente 10% dos pacientes irão evoluir com a forma grave da doença, caracterizada pelo aparecimento de manifestações de disfunção hepatorenal e por estar associada à elevada mortalidade (Correta). III) A vacina antiamarílica é constituída por vírus vivos atenuados, da cepa 17DD, derivados de uma amostra africana do vírus amarílico selvagem. Como é uma vacina de vírus atenuado, é contraindicada em crianças

menores de 6 meses de idade, gestantes, indivíduos com doença infecciosa febril, portadores de imunodeficiência adquirida ou congênita (Incorreta). IV) Além de métodos sorológicos, como o MAC-ELISA, o diagnóstico pode ser feito pela pesquisa do agente etiológico através do isolamento e identificação viral, o qual é realizado através da inoculação do material (sangue, tecidos infectados) do paciente e/ou animal em camundongos, com posterior identificação por meio de teste de imunofluorescência indireta. Contudo, a coleta do material deve ser feita do primeiro ao quinto dia de doença - fase de viremia (Correta). Resposta: letra C.



19 COMENTÁRIO Em primeiro lugar, uma importante ressalva: a classificação da dengue atualmente adotada pelo Ministério da Saúde (vigente desde o final de 2014) não preconiza mais o emprego dos termos “dengue clássica”, “febre hemorrágica da dengue” e “síndrome do choque da dengue”. Agora, em função dos dados clinicolaboratoriais observados, dizemos que os pacientes têm DENGUE ou DENGUE GRAVE (que inclui a presença de sinais de alarme, sinais de choque, hemorragias significativas e/ou lesões de órgãos específicos). Pois bem, seja como for, podemos responder essa pergunta tendo em mente - é claro - as características do choque circulatório que pode acontecer na dengue grave. Então, vamos lá. Os sinais de alarme representam o início da síndrome do extravasamento plasmático. Sabemos que eles aparecem na fase crítica da doença, que corresponde à defervescência, em geral entre o terceiro e o quarto dia após o início dos sintomas. Assim, logo de cara vemos que a letra A está ERRADA, e por isso é a resposta da questão. Mas vamos seguir adiante, analisando as demais assertivas. O fenômeno do extravasamento plasmático culmina no estado de choque circulatório a partir do momento em que uma quantidade crítica de líquido é perdida do espaço intravascular. Todo esse processo leva geralmente de 24 a 48h

(B correta). O paciente pode ou não ter manifestações hemorrágicas espontâneas na dengue, independente da existência de extravasamento de plasma. Contudo, na vigência deste último, principalmente quando o paciente evolui com choque circulatório e consequente CIVD (Coagulação Intravascular Disseminada — que é uma forma de disfunção orgânica relacionada ao choque), a chance de hemorragias aumenta, bem como aumenta seu potencial de gravidade (C correta). No contexto da má perfusão tecidual generalizada que caracteriza o choque, é possível que o sofrimento miocárdico promova disfunção contrátil cardíaca, a qual pode ser revertida com a restauração da volemia (D correta). Pacientes que sobrevivem à fase crítica da doença devido à instituição de medidas terapêuticas oportunas e adequadas, como a hidratação venosa corretamente realizada, devem ser cuidadosamente monitorados nas 48h posteriores devido ao risco de HIPERVOLEMIA de rebote secundária à rápida reabsorção dos líquidos extravasados para fora do espaço intravascular. Alguns pacientes de fato evoluem com sinais e sintomas de congestão circulatória grave neste momento, necessitando de cuidados específicos como suporte ventilatório, diureticoterapia, inotrópicos e/ou agentes anti-hipertensivos (E correta). Resposta certa: letra A.



20 COMENTÁRIO Diante de um paciente com febre, calafrios, cefaleia, mialgias com PREDOMÍNIO NA REGIÃO DAS PANTURRILHAS e SUFUSÕES CONJUNTIVAS, temos sempre que lembrar da LEPTOSPIROSE em sua forma anictérica, principalmente se houver história

de exposição epidemiológica nos 30 dias anteriores ao início dos sintomas. No Brasil, contudo, diante de um paciente com síndrome febril aguda associada a cefaleia e mialgias, a hipótese de dengue sempre irá entrar como diagnóstico diferencial. Alternativa D CORRETA.



21 COMENTÁRIO Temos uma pré-escolar com quadro febril prolongado, aumento abdominal por conta de uma hepatoesplenomegalia importante e palidez acentuada. Temos que nos lembrar da hipótese de calazar ou leishmaniose visceral. Os indivíduos afetados podem apresentar infecção assintomática, oligossintomática ou evoluir para calazar ativo, que

se apresenta principalmente por esplenomegalia de grande monta e sinais de pancitopenia como palidez cutâneo-mucosa e sangramentos ativos. Laboratorialmente, podemos observar pancitopenia ao hemograma, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia levando a uma inversão da relação albumina/globulina. Resposta: letra B.



22 COMENTÁRIO Sabemos que o teste padrão-ouro para o diagnóstico de febre tifoide consiste na cultura. Quando todos os sítios são cultivados, a sensibilidade diagnóstica se torna > 90%. A hemocultura possui maior positividade nas 2 semanas iniciais da doença (sensibilidade de 40-80%) e tem como limitação o fato de se tornar negativa

com o uso prévio de antibióticos. A coprocultura torna-se positiva da segunda até a quinta semana da doença, assim como no estágio de convalescença e na pesquisa de portadores. A mielocultura é, sem dúvida, o exame mais sensível (55-90% de sensibilidade), tornando-se positiva mesmo com o uso prévio de antibióticos. Alternativa A CORRETA.



23 COMENTÁRIO Tema amplamente destacado dentro da saúde pública nacional nos últimos tempos! As três são doenças virais, com transmissão pelo mesmo mosquito e que apresentam distinções clínicas, que muitas vezes auxiliam no diagnóstico diferencial. A Chikungunya é doença viral transmitida pelo *Aedes aegypti* e *albopictus* com período de incubação de 1 a 12 dias; fase sintomática é similar à dengue, porém menos grave e com maior sintomatologia articular. Manifestações incluem: febre alta de início súbito e poliartralgia intensa, com predomínio em mãos e pés. Outros sintomas são cefaleia, dor lombar, mialgia, náusea, vômito, exantema, eritema palmar e conjuntivite. Não há descrição de forma hemorrágica da doença; mas a doença pode evoluir de forma subaguda e crônica. A dengue é doença febril aguda que pode se apresentar de diversas maneiras, desde formas leves até hemorragia e choque. A doença apresenta-se com febre alta > 39°C, cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, astenia,

dor retro-orbitária, exantema, sem eritema palmar, com prurido cutâneo, anorexia, náusea e vômitos. No período de defervescência da doença pode ocorrer o aumento da permeabilidade capilar com extravasamento de plasma e queda de plaquetas. A Zika é doença viral (flavivírus) de transmissão predominante por vetores (notoriamente o *Aedes aegypti*). A doença apresenta-se como doença febril aguda (febre geralmente moderada a baixa e poderá estar ausente), autolimitada, com duração de 3-7 dias, exantema maculopapular com prurido intenso, hiperemia conjuntival não purulenta, artralgia, mialgia e cefaleia. A doença geralmente se resolve sem complicações graves; embora tenha sido recentemente proposta a associação com complicações neurológicas como Sd. Guillain-Barré, encefalite e microcefalia (quando relacionado à infecção congênita). A ocorrência de discrasia sanguínea, comum na dengue, é incomum na febre da Zika. O gabarito, portanto, deve ser a opção C.



24 COMENTÁRIO Sabemos que a leishmaniose visceral, no Brasil, é causada pela *Leishmania chagasi* (ou *infantum*, segundo algumas divergências taxonômicas que não vêm ao caso - C errada). Como a doença não passa de pessoa a pessoa, o contágio é através de um vetor (no Brasil, o principal é o flebotômíneo *Lutzomyia longipalpis*, vindo, em segundo lugar, o *L. chagasi* - B certa). No ambiente urbano, como

bem lembrou o enunciado, vem havendo expansão da doença até para cidades de médio a grande porte, onde o reservatório é o cão, que, uma vez doente, deve sofrer EUTANÁSIA (D errada - não usaremos qualquer medicação *antileishmania* para o cão). Inclusive, a infecção do cão vem precedendo e vem sendo MAIS FREQUENTE que a doença humana no Brasil (A errada). Resposta: letra B.



25 COMENTÁRIO Temos um paciente na fase de convalescência da dengue (3-6 dias), período de maior risco de complicações graves e disfunções orgânicas! A dengue pode causar um choque distributivo, por vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Nosso paciente apresenta-se chocado, com rebaixamento do nível de consciência, taquicardia, hipotensão, e hemoconcentração (hematócrito de 49%), sendo classificado como dengue Grave. Ele se enquadra no grupo D de tratamento, que é composto por pacientes com sinais de choque, desconforto respiratório ou disfunção orgânica grave! Esse grupo é tratado em ambiente de terapia intensiva,

devendo ter o intravascular expandido com 20 ml/kg de salina isotônica em 20 minutos, **podendo repetir o mesmo volume até 3x se necessário, reavaliando clinicamente a cada 15-30 minutos, e o Hematócrito (Ht) a cada 2 horas!** Se houver melhora clínica, retorna-se ao grupo C! **Se após as 3 expansões volêmicas a resposta for inadequada (hematócrito em ascensão ou inalterado, como no caso em questão. Ou choque) podemos lançar mão da expansão plasmática com albumina ou outros coloides!** Como nosso paciente recebeu apenas uma etapa da expansão com 20 ml/kg, devemos repetir a etapa antes de usarmos os coloides! Gabarito: D!



26 COMENTÁRIO Esta criança tem um quadro de disfunção orgânica (oligúria) e choque circulatório (taquicardia, perfusão capilar diminuída), provavelmente causado por dengue (pela história clínica parece que ela apresentava um importante sinal de alarme há 1 dia - a dor abdominal - o qual não foi reconhecido e tratado a tempo). Observe: apesar de **NÃO SER DIAGNÓSTICA** de dengue, uma **PROVA DO LAÇO POSITIVA** *umenta* a probabilidade do diagnóstico dessa doença! Somando-se à presença de dor em todo o corpo, prostração e cefaleia, fica fácil perceber que o autor quis sugerir a dengue

como etiologia do quadro. Neste caso, a abordagem envolve internação da criança em centro de terapia intensiva (A certa) e analgesia para a mialgia (C certa). A conduta prioritária perante o choque circulatório é a expansão volêmica com solução salina por via intravenosa (D certa), inicialmente 20 ml/kg em até 20 minutos, com balanço hídrico RIGOROSO, hematócrito (a cada 2h) e sinais vitais para monitorizar a resposta terapêutica (E certa). Corticoides não fazem parte do tratamento rotineiro de doentes com dengue, nem mesmo na vigência de choque. Resposta: B.



27 COMENTÁRIO Após chegar no homem pela inoculação do mosquito *Aedes aegypti*, o vírus da dengue dissemina-se pelo organismo livre no plasma ou no interior dos macrófagos antes de causar os sintomas. O período de incubação varia de 3 a 15 dias, sendo em média de 5 a 6 dias. A alternativa que mais se aproxima desse intervalo é a letra A.



28 COMENTÁRIO A prova do laço deve ser realizada EM TODOS OS PACIENTES COM DENGUE *SEM MANIFESTAÇÃO HEMORRÁGICA ESPONTÂNEA*, com o objetivo de verificar sinais de fragilidade capilar. A execução de tal prova consiste em (1) aferir a pressão arterial do paciente; (2) calcular a média entre a sistólica e a diastólica; (3) desenhar um quadrado no antebraço

do paciente, com 2,5 cm de lado ou do tamanho de uma polegada; (4) reinsuflar o manguito, deixando-o insuflado no braço do paciente por 3-5 minutos (crianças: 3min; adultos: 5min); (5) contar quantas petéquias surgiram na área delimitada pelo desenho. A prova será positiva se houver 20 ou mais petéquias (adultos) e 10 ou mais petéquias (crianças). Resposta: letra A.



29 COMENTÁRIO Nas primeiras 2 semanas, o exame de escolha para confirmar o diagnóstico de febre tifoide, isolando a *S. typhi*, é a hemocultura. Após esse período a hemocultura perde sensibilidade progressivamente, e o teste que passa a ter mais chance de ser positivo é a **coprocultura**. A explicação é a seguinte: nas

primeiras 2 semanas a infecção está em sua fase *bacterêmica* (circulação da bactéria no sangue) e, posteriormente, as bactérias se assestam no tubo digestivo, gerando a fase *coprológica*. Neste momento, vale lembrar o risco de complicações intestinais, como a perfuração, aumenta de forma significativa. Resposta certa: A.



30 COMENTÁRIO Dentro de síndromes febris, este tema agora está na moda: febre Chikungunya. Vamos lembrar. A doença é causada pelo CHIKV, evoluindo de forma muito semelhante à dengue (febre alta, mialgia, artralgia - não marcamos A, nem D), diferenciando-se desta última pela proeminência dos SINTOMAS ARTICULARES, sobretudo em pés e mãos (não marcamos C). Apesar de manejarmos a dor articular crônica com anti-inflamatórios não hormonais, EVITAREMOS o ácido acetilsalicílico e outros AINES

na fase aguda, por conta do risco de coinfeção pelo vírus da dengue e consequente hemorragia - B incorreta. Além disso, a CRONIFICAÇÃO da doença acontece quando os sintomas duram mais que 3 meses. Na maioria das vezes, o doente refere manutenção das mesmas queixas articulares observadas na fase aguda. Idade maior que 45 anos e doenças articulares preexistentes conferem risco aumentado para o surgimento dessa forma crônica (não marcamos E). Resposta: letra B.



31 COMENTÁRIO Os quadros de linfoma podem determinar a síndrome consumptiva que afeta o paciente da questão; mas o achado abdominal apontado (múltiplas massas abdominais) não é compatível com o diagnóstico dessa enfermidade (esperaríamos apenas hepatoesplenomegalia, inclusive sem icterícia - B errada). Não existe razão para suspeitarmos de hipertensão portal neste doente, visto que a febre diária foge do quadro clínico de uma cirrose na ausência de infecção associada. Além disso, um doente cirrótico descompensado tende a GANHAR peso, por conta do acúmulo do líquido ascítico que transuda através do fígado doente (C errada). Câncer de cólon em um jovem sem menção a fatores de

risco é muito difícil, além de carecer de quadro de febre e icterícia (D errada). A letra E é fruto da imaginação do examinador. O que nos levaria a pensar em tuberculose com ascite neoplásica? Neste caso, quase nada. Não há por que uma tuberculose peritoneal causar icterícia (E errada). O quadro de leishmaniose visceral se encaixa para este paciente no momento: trata-se de uma infecção do SISTEMA RETICULOENDOTELIAL (baço, fígado e medula óssea) que se traduz com aumento do tamanho de baço e fígado, além de pancitopenia (pela invasão medular) e, por conta da tempestade de citocina inflamatória com liberação de TNF-alfa (caquexia), PERDA DE PESO. Resposta: letra A.



32 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: I) A prova do laço positiva é realmente frequente nos casos de dengue, principalmente nas formas graves, porém não é específica. A sua presença deve servir como alerta de possível evolução para formas graves. Logo, sua presença não confirma nem exclui o diagnóstico (incorreta). II) O choque na dengue ocorre por conta do AUMENTO DA PERMEABILIDADE VASCULAR,

e não por fenômenos hemorrágicos. Logo, podemos observar choque na ausência de sangramentos (correta). III) Muitas vezes indivíduos com menos de 15 anos apresentam infecções oligossintomáticas; dessa forma, a instalação das formas graves ocorre de maneira abrupta, pois como a fase inicial passou de maneira despercebida, nos deparamos muitas vezes com o paciente já apresentando sinais de alarme (correta). Alternativa D CORRETA.



33 COMENTÁRIO Segundo o “Informe técnico e orientações para as ações de vigilância e serviços de saúde de referência” para o Ebola, publicado pelo Ministério da Saúde, um caso suspeito corresponde a indivíduo procedente, nos últimos 21 dias, de país com transmissão disseminada ou intensa de Ebola (Libéria, Guiné e Serra Leoa) que apresente febre, podendo ser acompanhada de diarreia, vômitos ou sinais de hemorragia, como: diarreia sanguinolenta, gengivorragia, enterorragia, hemorragias internas, sinais purpúricos e hematúria. Também são considerados suspeitos os indivíduos que apresentam os sinais e sintomas citados

acima e relatam contato com pessoa com suspeita ou com diagnóstico confirmatório para doença do vírus Ebola. Dessa forma, a assertiva I está INCORRETA pois inclui os EUA - embora tenham sido registrados casos de Ebola em território estadunidense, não há transmissão disseminada naquele país. A assertiva II é INCORRETA pois apenas febre acompanhada por sintomas não caracteriza o caso suspeito - há necessidade de o indivíduo ter viajado recentemente a um país com transmissão disseminada, ou pelo menos ter tido contato com caso suspeito ou confirmado de Ebola. Por fim, nos resta a assertiva III, que corresponde à única correta.



34 COMENTÁRIO O antígeno NS1 possui moderada sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico de dengue. A sensibilidade tende a ser mais alta durante os três primeiros dias de doença, em particular, no primeiro dia. Assim, após esse período, sua negatividade **NÃO DESCARTA** a hipótese de dengue (A ERRADA). Anticorpos antidengue da classe IgG geralmente positivam somente após o nono dia do início da doença. Tais marcadores não são úteis para o diagnóstico de infecção aguda pela dengue, pois tendem a persistir positivos por período indefinido, representando uma “cicatriz sorológica” (infecção prévia curada). De qualquer modo, no sexto dia de doença sua negativi-

dade também **NÃO DESCARTA** a hipótese de dengue (B ERRADA). O isolamento viral a partir de um tecido é o método padrão-ouro para o diagnóstico de dengue. Sabemos que seu período de maior sensibilidade vai até o quinto dia de doença, preferencialmente, os três primeiros dias. Logo, no sexto dia, mais uma vez, sua negatividade **NÃO DESCARTA** a possibilidade de dengue (C ERRADA). Enfim, o marcador mais usado para o diagnóstico de dengue aguda é o IgM antidengue. Tal anticorpo, como sabemos, só costuma se positivar a partir do sexto dia de doença. Logo, no atual momento do paciente já é válido solicitá-lo com vistas à confirmação diagnóstica. Resposta certa: letra D.



35 COMENTÁRIO É fato que a temperatura corporal varia ao longo do dia, tendo o seu pico ao final da tarde (por volta das 18h - A errada). A febre aumenta a atividade de certas enzimas, favorecendo a função do sistema imune, mas isso não quer dizer que tratar a febre prejudique o funcionamento das respostas imunológicas (B errada). O choque séptico (definido como uma sepse grave com hipotensão irresponsiva à infusão de volume) é uma das condições que representam a síndrome da resposta infla-

matória sistêmica, que pode ter na hipotermia um de seus achados principais (D errada). Medidas de resfriamento são altamente desejáveis para um paciente com hipertermia maligna e deveremos instituí-las mesmo que utilizemos medicações para seu controle (dantrolene - E errada). Apesar de ser mais comum no contexto, por exemplo, da febre tifoide, a dissociação pulso-temperatura (sinal de Faget) também pode ser vista em doentes com Leptospirose e outras causas de síndrome febril aguda. Resposta: C.



36 COMENTÁRIO Nessa questão, temos um paciente com quadro febril agudo, cuja história clínica e epidemiológica são bastante sugestivas de malária. Vamos lembrar que esta é uma doença de ocorrência em regiões tropicais, distribuindo-se pela África, América Latina, Ásia e Oceania. Logo, se o paciente retornou de uma viagem à África há 14 dias temos que incluir a hipótese de malária no diagnóstico diferencial. A malária é uma doença febril aguda causada pelo protozoário *Plasmodium sp.* com transmissão ocorrendo por meio da picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. O período de incubação varia de acordo com a espécie: *P. falciparum* (8-12 d) — este predomina na África —, *P. vivax* (13-17 d) — este

predomina no Brasil — e *P. malariae* (18-30 d). O quadro clínico da doença é marcado principalmente por acessos febris e anemia. Geralmente, a febre é acompanhada por calafrios e tremor generalizado, exatamente como a questão coloca. A febre pode chegar a 41°C, e pode haver sensação de calor com cefaleia, fâcies congesta e hemorragias subconjuntivais. Costuma ocorrer sudorese profusa com sensação de alívio da doença, concomitante ao declínio em “crise” da temperatura. Outros achados da doença incluem: esplenomegalia, hepatomegalia, icterícia e palidez cutâneo-mucosa. Embora todas as demais opções também pudessem ser pensadas e até mesmo investigadas, a opção mais compatível é a letra E.



37 COMENTÁRIO O exame sorológico baseado na captura de IgM por ELISA (MAC ELISA) é um dos métodos mais disponíveis na prática para confirmar o diagnóstico de dengue. Ele é capaz de detectar infecções recentes pelo vírus ao detectar o anticorpo IgM, tanto em caso de primoinfecções ou reinfecções. Porém, os anticorpos só começam a ser produzidos em quantidades significativas a partir do 6º dia de doença (5 dias após o início dos sintomas), quando então o método passa a ser o de escolha para o diagnóstico em larga escala na população, permanecendo

positivo por 30-60 dias. Um período tão longo de positividade pode eventualmente resultar em falso-positivo (ex.: o paciente foi infectado de forma assintomática pelo vírus da dengue há mais de 1 mês e, no momento, apresenta uma síndrome febril por outra causa). Dentro dos primeiros 5 dias de sintomas, o método de escolha é a detecção do antígeno NS1 por técnicas de imunofluorescência, sendo idealmente colhido nos primeiros 3 dias, de preferência no mesmo dia da febre, já que a sensibilidade é decrescente com o tempo. Portanto, resposta correta: letra D.



38 COMENTÁRIO O ZIKAV é transmitido em nosso meio pelo *Aedes aegypti*, e em países de clima temperado pelo *Aedes albopictus* (A correta). A principal forma de controle da população vetorial é a eliminação dos criadouros em águas paradas (B correta). Cerca de 80% das infecções pelo ZIKAV cursam de forma oligossintomática. Pacientes que desenvolvem sintomas geralmente

apresentam febre baixa, *rash* maculopapular pruriginoso, conjuntivite não purulenta e outros comemorativos como cefaleia, artralgia (mãos e pés) e, mais raramente, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia (C correta). Não há vacina até o momento (E correta), e o grande problema da Zika é sua associação com MICROCEFALIA congênita (D incorreta). Resposta certa: D.



39 COMENTÁRIO O exame com maior sensibilidade para o diagnóstico de febre tifoide é o mielograma, embora ele seja pouco utilizado por ser invasivo e com maior risco de complicações quando comparado a outros exames que também podem confirmar o diag-

nóstico, como a hemocultura e a coprocultura. A hemocultura tem maior sensibilidade na 1ª e 2ª semana da infecção, enquanto a coprocultura na 3ª e 4ª semana, mas ambos são menos sensíveis que o mielograma. Resposta: A.



40 COMENTÁRIO A opção A é CORRETA e trata da infecção pelo Ebola, uma doença febril aguda, de transmissão direta (pessoa a pessoa), cujo quadro inicia-se com manifestações gripais inespecíficas: febre (pode haver sinal de Faget, como na febre tifoide), calafrios, mal-estar, fraqueza, faringite, cefaleia, mialgia e tosse seca. A opção B é CORRETA e trata da teoria de Halstead para desenvolvimento do fenômeno de extravasamento plasmático que caracteriza a dengue grave. A opção C é CORRETA, já que cerca de 90% dos episódios de febre

amarela são brandos e não chegam a ser investigados e diagnosticados, sendo rotulados como simples “virose”. A opção D é INCORRETA (gabarito), já que a febre Chikungunya realmente é caracterizada por febre alta de início súbito (> 39°C) e poliartralgia intensa, com predomínio em mãos e pés, mas as manifestações caracterizadas como “incomuns” pela opção D são extremamente comuns, já que esta virose se assemelha bastante à dengue (sendo também transmitida pelo mesmo vetor, o *Aedes aegypti*). Resposta: opção D.



41 COMENTÁRIO Veja o quadro típico de **calazar** (leishmaniose visceral), na prática e, principalmente, nas provas de residência: febre prolongada, hepatoesplenomegalia significativa e pancitopenia em criança ou adolescente da zona rural ou periferia. Laboratorialmente, os achados também são compatíveis com a doença. De um modo geral, o hemograma do paciente com calazar caracteriza-se por pancitopenia em graus variados; e em

relação às proteínas séricas, as globulinas, sobretudo as gamaglobulinas, apresentam-se aumentadas, e a albumina, normal ou diminuída. O agente causal do calazar é um protozoário do gênero *Leishmania*. O diagnóstico é clínico e laboratorial, pelo achado das formas amastigotas em esfregaço de aspirado de medula óssea (mielograma) ou esplênico e provas sorológicas. O paciente deve ser tratado com antimonial pentavalente. Gabarito: letra A.



42 COMENTÁRIO Em crianças com menos de 2 anos de idade, a DENGUE pode se manifestar de forma absolutamente inespecífica, uma vez que esses pacientes não são capazes de expressar suas queixas com palavras. Assim, a dor característica desta infecção justifica o choro, a irritabilidade e a adinamia. Ademais, a ocorrência de recusa alimentar, náuseas e vômitos, diarreia e sonolência são outras manifestações inespecíficas relacionadas à síndrome febril em si. Pois bem, o que chama a atenção para a possibilidade de dengue neste caso é que, além do quadro estereotipado e inespecífico, considerando o contexto epidemiológico atual, notou-se o surgimento de exantema maculopapular em tronco e membros, um achado que aparece tipicamente nos quadros de dengue após 5-7 dias de seu início. Ora, feita a hipótese diagnóstica de dengue (caso suspeito),

o próximo passo no algoritmo de conduta é pesquisar a presença de sinais de alarme. No caso em tela, aparentemente não há sinais de alarme, logo, o paciente será classificado em grupo A ou B. Não vamos nos esquecer que, neste contexto (ausência de sinais de alarme), a existência de “condições especiais” (como idade < 2 anos) coloca o paciente automaticamente no grupo B, cuja conduta consiste em: (1) notificação do caso suspeito; (2) coleta de hemograma; (3) observação na unidade de saúde até resultado do exame; e (4) hidratação oral. Como deu para perceber, o gabarito oficial da banca (letra C) está incompleto, pois assim como muitos médicos, o colega que bolou essa questão se esqueceu que é preciso notificar o caso às autoridades sanitárias. De qualquer forma, sem dúvida, a letra C é a melhor opção aqui. Resposta certa: C.



43 COMENTÁRIO A fase inicial da leptospirose sintomática é marcada por uma síndrome febril aguda relativamente inespecífica (febre alta, calafrios, cefaleia, náuseas e vômitos, exantema), que tem como principal pista diagnóstica

as queixas de intensa mialgia (com um curioso predomínio nas panturrilhas) e intensa injeção conjuntival (conjuntivite não purulenta). Esta fase é por definição ANICTÉRICA, e se acompanha de intensa leptospiremia. Resposta certa: C.



44 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas. A – Incorreta. Não existe vacina disponível para as principais doenças virais transmitidas pelo *Aedes aegypti* (dengue, Chikungunya e Zika). A vacina para dengue está em fase final de aprovação, porém ainda não está liberada, tampouco teve benefício clínico comprovado em todas as faixas etárias. B – Incorreta. O uso de fumacê não é recomendado em todas as cidades do país, apenas em regiões com alto índice de infestação. C – Incorreta. O uso de medidas de proteção individual como repelentes,

roupas compridas e mosquiteiros só possui eficácia durante o dia, pois o *Aedes aegypti* possui hábitos diurnos e vespertinos, sem risco durante a noite. D – Incorreta, pelo motivo citado acima. E – Correta. O manejo ambiental com mudanças que impeçam ou minimizem a propagação do vetor, evitando ou destruindo criadouros em potencial do *Aedes*, é chamado de controle mecânico. A melhora do saneamento básico em regiões peridomiciliares e a coleta de resíduos sólidos é uma das medidas mais importantes nesse sentido. Portanto, resposta certa – E.



45 COMENTÁRIO Os fenômenos mencionados na letra D constituem a base fisiopatológica da malária “grave” (D errada). A forma “grave” da doença é característica da infecção pelo *P. falciparum*, sendo a densidade parasitária justamente um de seus principais determinantes (C errada). Os sintomas neurológicos da malária “grave” são secundá-

rios à disfunção microvascular do território cerebral consequente à citoaderência e formação de rosetas com hemácias parasitadas pelo *P. falciparum* (B errada). Enfim, a gravidade da malária é um produto da relação entre hospedeiro (fatores de vulnerabilidade e *status* imunológico) e parasita (fatores de virulência, carga parasitária). Resposta certa: A.



46 COMENTÁRIO Os pacientes com Leishmaniose visceral sem **sinais de alerta** ou de **gravidade** deverão ser investigados e tratados em ambulatório com ANTIMONIATO DE MEGLUMINA, o glucantime). Já os demais serão tratados em ambiente hospitalar. São considerados graves pacientes com < 6m ou > 65 anos, desnutrição grave, comorbidades, ou com as seguintes manifestações: icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema generalizado, letargia, má perfusão, cianose, taqui ou bradicardia, hipo ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica. Os sinais de alerta são: idade entre 6 meses e 1 ano, adultos entre 50 e 65 anos, recidiva, diarreia e vômitos, infecção bacteriana ou febre > 60 dias. **A ANFOTERICINA B está indicada como**

primeira escolha em pacientes com sinais de gravidade, gestantes, HIV positivos, transplantados, PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL (caso do paciente em questão), com taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m², e nos pacientes que falharam com os antimoniais! O ministério da saúde disponibiliza dois tipos de anfotericina, o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, que tem elevado custo e fica reservada a **pacientes com > 50 anos, os que tiveram falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina, PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL, ou transplantados renais, cardíacos e hepáticos!** Portanto, nosso paciente tem indicação da ANFOTERICINA LIPOSSOMAL! Gabarito: C!



47 COMENTÁRIO No caso da malária pelo *Plasmodium falciparum*, caso o paciente não receba terapêutica específica, o quadro clínico pode evoluir para formas graves e complicadas, relacionadas à resposta imunológica do organismo e graus de parasitemia. As gestantes, as crianças e os primoinfectados são os mais suscetíveis. Veja a lista de manifestações que sinalizam para malária grave e complicada (por analogia, poderíamos considerá-los equivalentes aos sinais de alerta e choque na dengue): - prostração; - dispneia ou hiperventilação; - hipotensão arterial ou choque; - edema pulmonar; - hemorragias; - hemoglobinúria; - hiperpirexia ($> 41^{\circ}\text{C}$); - anemia grave; - hiperparasitemia ($> 200.000/\text{mm}^3$). E os mencionados na questão: - insuficiência renal e oligúria, provavelmente causados pelo sequestro eritrocitário que interfere no fluxo renal microvascular e no metabolismo. Manifesta-se como necrose tubular aguda; - hipoglicemia: causada pelo consumo exagerado de glicose pelos parasitas sanguíneos, pela redução do glicogênio hepático em indivíduos que não se alimentaram bem nos últimos dias

e pelo aumento da liberação de insulina consequente ao uso da quinina ou da quinidina no tratamento; - icterícia por hemólise, colestase e disfunção hepática: icterícia leve pela hemólise é comum na malária. Porém, a icterícia importante acontece nas infecções pelo *P. falciparum*, com hemólise, lesão hepatocelular e colestase; - alteração da consciência, cefaleia forte, sonolência, encefalopatia e convulsões (Malária cerebral): manifesta-se como encefalopatia difusa simétrica, sem sinais claros de meningismo e com evolução para o coma. É a complicação mais temida e associada à maior letalidade. O bloqueio dos capilares pelas hemácias parasitadas, a hipoglicemia e os efeitos das citocinas contribuem para a evolução do quadro; - Acidose metabólica e hiperlactatemia: provocada pela glicólise anaeróbia tecidual dos tecidos onde os parasitas sequestrados interferem no fluxo microcirculatório, pela produção de lactato dos parasitos e pela falência renal e hepática associadas. Ou seja, TODAS as alternativas constituem sinais clínicos de alarme para malária grave e por isso a questão foi anulada.



48 COMENTÁRIO Muita gente se revoltou contra essa questão, mas o fato é que o gabarito não está errado. Veja bem: a síndrome febril aguda é uma entidade razoavelmente inespecífica que pode ser explicada por diversas etiologias diferentes. No entanto, às vezes, um paciente apresenta algum detalhe que chama a atenção e aponta para determinado diagnóstico específico, como por exemplo, na vinheta clínica aqui descrita. Febre, linfadenopatia, *rash* e mal-estar geral podem ser explicados essencialmente por todos

os patógenos citados, porém, o aspecto peculiar de uma mioartralgia proeminente (que não raro domina o quadro clínico) restringe as possibilidades diagnósticas e, em nosso meio, essencialmente implica em um diagnóstico de DENGUE! Lembre-se que o “apelido” dessa doença é *febre quebra-ossos*, e isso não é à toa. Na infecção pelo EBV o destaque clínico é dado para a faringoamigdalite, característica que sequer foi citada na questão (e que não está presente na dengue). Logo, resposta certa: E.



49 COMENTÁRIO Segundo o Ministério da Saúde, a prova do laço deve ser realizada EM TODOS OS PACIENTES COM DENGUE *SEM MANIFESTAÇÃO HEMORRÁGICA ESPONTÂNEA*, com o objetivo de verificar sinais de fragilidade capilar e hemorragia induzida (A errada). A solicitação de exames é sempre obrigatória em grávidas, crianças com menos de 2 anos e idosos acima de 65, pacientes que se enquadram na categoria “condições especiais”, isto é, na classificação clínica de estadiamento da doença eles sempre estão, no

mínimo, no “grupo B” (B errada). A sorologia para o vírus da dengue é solicitada a partir do sexto dia de doença — antes disso a sorologia é negativa, e os métodos diagnósticos de escolha são o isolamento viral, o PCR ou a pesquisa de antígeno NS1 (C certa). A dor abdominal contínua e intensa é um SINAL DE ALARME e, portanto, nos levará a internar o paciente, pois requer hidratação venosa no seu tratamento (D certa). Como a questão tinha duas respostas, a banca acabou anulando a questão com justiça.



50 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) A presença de sinais de alarme é que definem a gravidade. Nesses casos, as manifestações hemorrágicas podem estar presentes ou ausentes (INCORRETA). b) É justamente no momento da defervescência que surgem os sinais de alarme da doença (INCORRETA). c) Os sinais de alarme são pesquisados em todas as faixas etárias; inclusive, sonolência e/ou

irritabilidade, constam como sinais de alarme possíveis (INCORRETA). d) Correto e conceitual. e) Tanto o paracetamol quanto a dipirona podem ser usados como anti-térmicos e analgésicos. O ácido acetilsalicílico (devido a sua ação antiagregante) encontra-se contraindicado! Anti-inflamatórios não esteroidais e bem como outras drogas com potencial hemorrágico também não devem ser usados (INCORRETA). Resposta: letra D.



51 COMENTÁRIO O *Aedes aegypti* é o mosquito responsável pela transmissão da dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela urbana. O *Triatoma infestans*, um tipo de barbeiro, é responsável por transmitir a doença de Chagas, embora desde 2006 essa espécie de triatomíneo tenha sido considerada eliminada do Brasil, perdendo importância para outras como o *T. brasiliensis*. Os culi-

cídeos do gênero *Anopheles* podem albergar formas infectantes do *Plasmodium sp.* em suas glândulas salivares, sendo responsáveis pela transmissão da malária. No Brasil, predomina o *A. darlingi*. A única sequência correta de doenças é aquela apresentada pela letra A (febre amarela – doença de Chagas – malária). Portanto, resposta: A.



52 COMENTÁRIO Acompanhando o desenvolvimento de vacinas específicas, o grupo que engloba rubéola, coqueluche e difteria tem apresentado redução em sua incidência (não iremos marcar A, B, nem C). A febre tifoide, por conta da melhora das condições socioeconômicas (que apesar de longe do ideal sem dúvida alguma melhoraram nos últimos anos), também vem apresentando descenso em número de casos (não marcamos E). A febre amarela SILVESTRE, no entanto, tem um comportamento um pouco diferente. Na verdade, o vírus da febre amarela (que causa tanto a forma silvestre quanto a forma urbana da doença), tem aparecido em

espaços geográficos que antes se encontravam livres dele. Assim, atualmente, ele vem sendo considerado uma potencial emergência em saúde pública (ocorreram surtos de febre amarela silvestre entre 2000 e 2008). Por conta disso inclusive, cada vez MAIS áreas tornam-se classificadas como “Área com Recomendação de Vacina”. Dessa forma, não poderemos dizer que a febre amarela silvestre apresenta tendência decrescente. Vale lembrar que a febre amarela URBANA encontra-se erradicada em nosso país há muitas décadas (mas casos de transmissão silvestre sempre foram esporadicamente relatados). Resposta: D.



53 COMENTÁRIO Dengue, febre amarela, Chikungunya e Zika são transmitidas pelo mesmo vetor, o mosquito *Aedes aegypti*. A dengue e a Chikungunya têm sintomas e sinais parecidos, mas a dengue se destaca pelas mialgias e dor retro-ocular, enquanto a Chikungunya se destaca pelas artralgias (principalmente pés e mãos) e

derrame articular. Já a Zika se destaca por uma febre mais baixa (ou ausência de febre) com *rash* cutâneo pruriginoso e hiperemia ocular. Todas duram aproximadamente 7-10 dias. A prevenção para essas doenças é feita através do controle do vetor, exterminando os adultos e principalmente acabando com os criadouros. Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO O quadro clínico de febre e mialgia intensa, com dor nas panturrilha é muito sugestivo de leptospirose. Esta doença é uma zoonose provocada pela *Leptospira interrogans*. A infecção se dá pelo contato com a água contaminada pela urina do rato. Profissões como veterinários, fazendeiros, trabalhadores de campos de arroz, militares, praticantes de banho ou outras atividades esportivas, onde possa haver o contato com água contaminada (como canoagem), também são fatores de risco a serem considerados. A doença se apresenta cerca de dez dias após o contágio (período de incubação), com febre/calafrios, cefaleia e mialgia, em quase 100% dos casos. Outras manifestações que podem ocorrer são náuseas, vômitos e diar-

reia. Ao exame físico, chama a atenção a intensa dor nas panturrilhas e hiperemia conjuntival. Sua presença em um paciente com doença febril aguda deve levantar a possibilidade de leptospirose. Outras características que chamam a atenção na leptospirose são a icterícia “rubínica” - icterícia (amarela) + vasodilatação cutânea intensa (avermelhada), vista nos pacientes com resposta inflamatória exuberante - e insuficiência renal aguda com potássio sérico normal ou baixo. Nestes pacientes temos retenção azotêmica importante com provável injúria renal aguda com potássio baixo, favorecendo a hipótese. A radiografia associada à ausculta pulmonar nos leva a pensar em edema agudo por retenção volêmica, que deve ser tratado com diálise de urgência.



55 COMENTÁRIO Vacinas compostas de partículas ou vírus inativados podem ser administradas com segurança durante a gestação. Já as de vírus atenuados (vivos) devem ser evitadas, como é o caso das vacinas para sarampo, caxumba e rubéola. Essa última deve ser aplicada até no máximo um mês antes de engravidar (letras B, C e D incorretas). A vacina de BCG, composta de bacilos atenuados, também deve

ser postergada para o fim da gestação, caso indicada (E incorreta). Já a vacina de febre amarela, apesar de ser composta pelo vírus amarílico atenuado, pode constituir-se uma exceção à regra e ser aplicada em situações de exposição inevitável da gestante a locais de risco, como viagens a áreas endêmicas, pois o risco da doença durante a gestação é maior do que o risco fetal com a vacina. Resposta: A.



56 COMENTÁRIO Estamos diante de um paciente com uma síndrome febril aguda marcada por mialgia importante de membros inferiores e icterícia. Não se trata da evolução característica da dengue grave, que tipicamente apresentaria plaquetopenia e hemoconcentração. Quanto à febre amarela, apesar de icterico, não é tão típica a mialgia, nem a sufusão conjuntival, dado este que sempre aponta

para a hipótese de leptospirose. Assim, sendo a leptospirose nossa principal suspeita, a droga de escolha para a forma grave (doença de Weil ou íctero-hemorrágica) é a penicilina G cristalina. Deve-se atentar para o desenvolvimento de nefrite intersticial e hemoptise (síndrome pulmão-rim), bem como alterações neurológicas, a exemplo da meningite asséptica. Melhor resposta: letra C.



57 COMENTÁRIO Na presença de um quadro sugestivo de dengue, a ocorrência de um sinal de alarme, como dor abdominal, por exemplo, classifica o paciente como grupo C na estratificação de risco. Neste contexto, temos

que lembrar que o paciente do grupo C deve ser hospitalizado por um período mínimo de 48 horas e submetido à hidratação venosa e monitorização laboratorial (hematócrito e plaquetas seriados). Logo, alternativa C CORRETA.



58 COMENTÁRIO Temos uma síndrome febril aguda, cursando com icterícia 4 dias após o início do quadro, num paciente vindo de Rondônia! No exame físico apresenta-se taquicárdico, taquipneico e hipocorado, o que deve estar ocorrendo pela anemia hemolítica causada pela malária. Dengue não cursa com icterícia, além de outras diferenças. Calazar é uma doença febril arrastada, cursando com febre e esplenomegalia de grande monta crônicos. Ficamos então entre as alternativas B

e D. Diversos sinais, sintomas e alterações laboratoriais indicam malária grave, em geral causada pelo *Plasmodium falciparum*, que demanda tratamento agressivo imediato! Dentre os sinais de gravidade podemos citar a prostração, dispneia, icterícia, alteração do consciência, hipotensão, hemorragias, anemia grave, hipoglicemia, insuficiência renal, dentre outras. O tratamento da malária grave, como é o caso em questão, deve ser feito com ARTESUNATO + CLINDAMICINA VENOSOS. Resposta certa: D!



59 COMENTÁRIO A infecção pelo Zika vírus manifesta-se como uma síndrome febril aguda associada a exantema maculopapular pruriginoso, artralgia (principalmente nas pequenas articulações das mãos e pés) e hiperemia conjuntival (não purulenta). A presença de pelo menos duas dessas três manifestações deve levantar a suspeita para infecção por Zika (letra E correta). Outros sinais e sintomas menos específicos e presentes em

outras infecções virais são mialgia, cefaleia, dor retro-orbitária, astenia e edema de extremidades. A presença de leucopenia, trombocitopenia, fenômenos hemorrágicos e hepatomegalia não são esperadas na infecção por Zika e devem apontar para outras infecções virais agudas, como a dengue (B, C e D incorretas). Portanto, os achados mais sugestivos na questão para a infecção por Zika são a presença de exantema e artralgia. Resposta: E!



60 COMENTÁRIO Questão clássica. Esta criança de 5 anos vem com febre arrastada, que está se acompanhando de hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Esses achados em conjunto sugerem a infecção pela *Leishmania chagasi*, isto é, leishmaniose visceral ou calazar. Costuma acometer indivíduos com rebaixamento ou imaturidade - caso da nossa criança - das defesas celulares (redução da atividade Th1), infectando células do sistema fagocítico-mononuclear, isto é,

macrófagos de fígado, baço e medula óssea. O diagnóstico pode ser dado por aspirado de medula óssea, demonstrando o parasito (dotado do seu cinetoplasto). Outro exame com destaque no diagnóstico da doença é o antígeno recombinante rK39, que se correlaciona muito bem com o nível de atividade da infecção. O grande diagnóstico diferencial seria uma leucemia aguda, mas que fica descartado pela ausência de leucocitose. Resposta: C.



61 COMENTÁRIO Na Chikungunya a febre é mais alta (> 39°C) e a dor articular é mais proeminente. Na dengue, a febre também costuma ser mais alta, e não ocorre hiperemia conjuntival proeminente. O sarampo está

erradicado no Brasil, e a maioria das pessoas é vacinada. Ora, o quadro aqui descrito é absolutamente condizente com Zika: febre baixa, *rash* pruriginoso intenso e precoce, olho vermelho e artralgia/artrite discreta. Resposta certa: D.



62 COMENTÁRIO Para começar, Careiro é um município do Estado do Amazonas. Agora, vamos à questão. As questões de prova sobre síndromes febris devem ser encaradas como uma “caça ao tesouro”: iremos sempre buscar, ativamente, no enunciado, informações-chave que nos dirijam para algum diagnóstico

em particular. Neste caso, observamos, nada mais, nada menos, que o grande SINÔNIMO do termo dengue: febre quebra-ossos. Tal doença evolui com FEBRE ALTA, acompanhada de MIALGIA E ARTRALGIA GENERALIZADAS e INTENSAS que justifica a alcunha supracitada. Resposta certa: letra C.



63 COMENTÁRIO Dor aguda associada a edema do membro inferior + empastamento + sinal de Homans positivo torna trombose venosa profunda a principal hipótese diagnóstica. Pensar em leptospirose, na ausência de mialgias, febre, sintomas constitucionais é errado. No entanto, a banca do concurso manteve como resposta a letra B.



64 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas da questão: a) Febre (durando em média 3-5 dias, e podendo ser elevada) e cefaleia são sintomas comuns na febre de Chikungunya (INCORRETA). b) A poliartralgia (acometendo frequentemente > 10 articulações) consiste na grande marca da doença! Inclusive, o termo “Chikungunya” vem da linguagem local da Tanzânia e significa “andar encurvado” (o paciente tem dificuldade para deambular, por conta da intensa artralgia)

– CORRETA. c) Tanto o *Aedes aegypti* como o *Aedes albopictus* podem transmitir a doença (INCORRETA). d) Como a prevalência do principal vetor da doença, o mosquito *Aedes aegypti*, é muito elevada em diversas localidades do nosso território, o risco de epidemia por Chikungunya é alto! (INCORRETA). e) Os primeiros casos documentados nas Américas foram justamente no Caribe, em dezembro de 2013 (INCORRETA). Alternativa B correta.



65 COMENTÁRIO Em pacientes adultos, a malária causada pelo *P. vivax* é tratada com um esquema em que se utiliza associação cloroquina + primaquina do primeiro ao terceiro dia, seguindo apenas com primaquina do quarto ao sétimo dia. Como a primaquina é contraindicada em gestantes e crianças com menos de 6 meses, o tratamento destes indivíduos se baseia apenas no uso da cloroquina. Alternativa D CORRETA.



66 COMENTÁRIO A plaquetopenia pode estar presente na infecção pelo vírus Zika, sendo geralmente leve a moderada. O diagnóstico desta infecção atualmente só pode ser estabelecido através de testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase. Por ser o Zika um vírus de

RNA, a metodologia empregada é a RT-PCR (RT = *Reverse Transcriptase*, isto é, utiliza-se a enzima transcriptase reversa para transformar a fita de RNA numa fita de DNA, e posteriormente a técnica de PCR amplifica esse DNA, permitindo a identificação da espécie viral). Resposta certa: D.



67 COMENTÁRIO A conduta para pacientes com casos suspeitos ou confirmados de dengue dependerá da classificação do paciente (grupos A, B, C e D). Os pacientes com prova do laço negativa, ausência de sangramento, sinais de alarme, situações clínicas especiais ou de risco ou comorbidades serão classificados

como grupo A (lembrar: **A** de **A**usência de alterações). A conduta para tais doentes será **HIDRATAÇÃO POR VIA ORAL** ambulatorial (60 ml/kg/dia) e sintomáticos. Evitaremos a prescrição de anti-inflamatórios e de ácido acetilsalicílico (por conta do risco hemorrágico). Afirmitiva CERTA. Resposta: letra A.



68 COMENTÁRIO Veja bem: não há indícios de icterícia por uma doença primariamente biliar neste caso (cadê a colúria, a acolia fecal, o sinal de Murphy positivo?). O paciente tem dor no hipocôndrio direito, ok, mas essa dor faz parte de um contexto mais abrangente de dor muscular difusa. O caráter RUBÍNICO da icterícia é clássico de “icterícia + vasodilatação cutânea”, o que é condizente com uma doença aguda que cause *capilarite*

e icterícia. Agora ficou fácil. Qual é a doença aguda que causa febre alta (por ser infecciosa), mialgia difusa (com a clássica dor mais intensa nas panturrilhas), icterícia rubínica (devido à disfunção hepática + capilarite generalizada) e predomina em certas profissões de risco que têm maior contato com ratos (como os estivadores, que trabalham nos portos)? É claro que a resposta certa aqui só pode ser *leptospirose*. Resposta certa: B.



69 COMENTÁRIO As espécies de plasmódio prevalentes no Brasil são o *P. vivax* e o *P. falciparum*. O *P. malariae* até existe em alguns bolsões restritos no nosso território, mas o *P. ovale* é exclusividade do continente africano (A errada). A transmissão vetorial ocorre pela picada do mosquito flebótomo (B errada). O período de

incubação da malária *vivax* oscila em torno de 12-16 dias, e o da malária falcípara entre 8-12 dias (C errada). O estado de Mato Grosso (mas não Mato Grosso do Sul) é considerado área endêmica (E errada). Enfim, a malária é uma doença que acompanha o homem, considerando seu grande reservatório natural. Resposta certa: letra D.

**69 QUESTÃO**

GABARITO REVALIDA UFMT: *Malária grave, com envolvimento cerebral, renal e cardiovascular. Paciente com quadro febril intermitente, característico, após atividade na Mata Atlântica, evoluindo com manifestações viscerais graves.*

.....

70 COMENTÁRIO

De todas as síndromes febris agudas que podem ser adquiridas na Mata Atlântica, a malária é a que mais se encaixa na descrição deste caso. A dengue (sempre nossa primeira hipótese) só cursa com complicações após a defervescência, e não durante a febre. A forma grave de leptospirose (síndrome de Weil) se manifesta com síndrome pulmão-rim e icterícia. Na febre tifoide, as complicações (ex.: perfuração intestinal, que justificaria um quadro séptico com comprometimento multissistêmico) são tardias, aparecendo semanas após o início da febre (passando por uma fase de comprometimento específico do trato gastrointestinal). A hantavirose que acontece no Brasil se manifesta principalmente por meio da síndrome pulmonar da hantavirose, eventualmente na forma de uma síndrome cardiopulmonar. De qualquer forma, nunca foi relatado um caso de hantavirose

na Mata Atlântica do Rio de Janeiro (no Sudeste, apenas Minas Gerais e São Paulo tiveram casos - o Espírito Santo também é área indene). Enfim, a questão descreve um quadro clássico de “crise febril” (o famoso “acesso malárico”), que contém 3 períodos: (1) período do frio = calafrios; (2) período do calor = febre alta; (3) período do suor = sudorese e queda “em crise” da temperatura. Apesar de incomum, a malária sempre esteve presente na Mata Atlântica, em reservatórios restritos às regiões profundas de mata virgem. Logo, existe ainda um importante vínculo epidemiológico: o ornitólogo (estudioso dos pássaros) costuma se embrenhar por estes recantos. Enfim, considerando a hipótese de malária, podemos afirmar que se trata de “malária grave”: há comprometimento multiorgânico incluindo cérebro, rim e sistema circulatório. O diagnóstico etiológico mais provável, vale dizer, é de *P. falciparum*.

**41 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: *Aedes*. (OU “*Aedes aegypti*” OU “*Aedes albopictus*”)

GABARITO PÓS UNIFESP: *Aedes*; OU “*Aedes aegypti*”, OU “*Aedes albopictus*”.

.....

71 COMENTÁRIO Os vetores do vírus da febre *Chikungunya* são os mesmos que transmitem a febre amarela e a dengue: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Como a banca solicitou o GÊNERO do vetor, o gabarito foi, inicialmente, apenas *Aedes*. Após os recursos, o gabarito foi ampliado para contemplar também a espécie. Lembre-se

de que a nomenclatura de uma espécie é dada por dois vocábulos. O primeiro representa o gênero, com inicial em letra maiúscula, e o segundo, com inicial em letra minúscula, se refere à espécie. Se forem escritos em letra de imprensa, tais vocábulos deverão ser grafados em itálico e, caso em letra cursiva, deverão ser sublinhados.



72 COMENTÁRIO Síndrome febril aguda com 2-7 dias de duração, apresentando mialgia, artralgia e dor retro-orbital. Como vivemos em um país endêmico para dengue, trata-se, formalmente, de um *caso suspeito de dengue*. Ora, todo caso suspeito de dengue deve ser inicialmente estadiado em função de dados clínicos, de modo a ser alocado nas categorias de risco A, B, C ou D, o que irá definir a conduta. A *Prova do Laço* deve ser feita de rotina em todos os casos suspeitos de dengue que não apresentem sangramento espontâneo. Esta prova é realizada da seguinte forma: desenhamos um quadrado com 2,5 cm² no antebraço do paciente, e inflamos o manguito do esfigmomanômetro até a média da PA aferida (PAS + PAD)/2, mantendo o manguito insuflado por até 5 minutos no paciente adulto, ou até que a prova seja considerada positiva. A positividade da prova do laço, no adulto, é definida pelo aparecimento de 20 ou mais petéquias no interior do quadrado desenhado. Ora, nosso paciente, então, é um caso suspeito de dengue com prova do laço positiva, o que o coloca, no mínimo, no grupo B da classificação. Todo paciente no grupo B deve coletar pelo

menos um hemograma, a fim de verificar a existência de hemoconcentração (que é considerada um *sinal de alarme* na dengue). O paciente também inicia a hidratação oral (60 ml/kg/dia) enquanto aguarda o resultado do exame, o qual deve estar disponível idealmente em 2h, no máximo 4h. Para dizer se existe ou não hemoconcentração, é preciso recorrer a uma tabela de referência que mostra o hematócrito esperado em função da idade. Contudo, na prática, de um modo geral, um hematócrito > 50% indica hemoconcentração em um paciente adulto mediano, e a queda de plaquetas (principalmente se a contagem estiver < 100.000/ml) é outro dado que corrobora para a presença de dano endotelial e síndrome do extravasamento plasmático. Ora, então estamos diante, na realidade, de um paciente que apresenta um importante sinal de alarme: **HEMOCONCENTRAÇÃO**. O estadiamento mais adequado para o nosso paciente é **GRUPO C** (dengue com sinais de alarme, sem sinais de choque), cuja conduta consiste em **hidratação endovenosa e internação hospitalar até estabilização clínica (no mínimo por 48h)**. Resposta certa: letra C.



73 COMENTÁRIO Em nosso país, o agente causador do calazar, ou leishmaniose visceral, é a *Leishmania chagasi* ou *infantum*, sendo essas duas, espécies de difícil diferenciação, de modo que muitas vezes são consideradas iguais. No subcontinente indiano, a *Leishmania donovani* é a causadora. Já na Leishmaniose TEGUMENTAR, espécies como *L. braziliensis*, *guyanensis* e *amazonensis* se destacam em nosso país. Resposta: letra C.



74 COMENTÁRIO Três espécies de *Plasmodium* são encontradas no Brasil: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. O *P. ovale* não é encontrado em nosso meio (A e D erradas). O *P. vivax* é, na verdade, de alta transmissibilidade e baixa letalidade (E errada). As formas mais graves da doença geralmente estão associadas à infecção pelo *P. falciparum* (C correta). As regiões Sul e Sudeste do país às vezes relatam casos autóctones de

malária, mas isso é incomum. Estimativas atuais apontam que mais de 80% dos casos brasileiros registrados fora da bacia amazônica são IMPORTADOS desta região, o que nos permite afirmar que a transmissibilidade no Sul e no Sudeste é baixa (B correta). Ora, existem duas opções corretas aqui: B e C. O gabarito inicial havia sido a letra C, mas a banca anulou a questão após os pedidos de recurso.



75 COMENTÁRIO O *P. vivax* e o *P. ovale* apresentam formas latentes no fígado, chamadas de **hipnozoítos**, que podem se desenvolver meses mais tarde e provocar episódios de recaída da doença. Como este paciente já está fora da área endêmica há pelo menos 4 meses e continua apresentando quadro clínico compatível e parasitemia por *P. vivax*, está feito o diagnóstico de recaída. O tratamento contra o *P. vivax* e o *P. ovale* é

realizado com cloroquina do D1 ao D3 e primaquina do D1 ao D7, sendo esta última a droga hipnoticida. Como o paciente foi tratado durante apenas 3 dias, muito provavelmente não recebeu primaquina, justificando os episódios recentes de recaída. Ou seja, conforme questionado pela banca, a medicação mais indicada para prevenir recaída na malária por *P. vivax* é a primaquina. Resposta: letra D.

**39 QUESTÃO**

GABARITO USP: *CONTROLE VETORIAL – Vetor para Homem Reduzir/Controlar a densidade do vetor/mosquito OU transmissão do vetor para o homem; / ELIMINAÇÃO DE RESERVATÓRIOS - Reservatório para o vetor Reduzir/Controle/ Remoção/Impedir Fontes de infecção (transmissão) do reservatório (cão) para o vetor (mosquito) OU mosquitos infectados.*

.....

76 COMENTÁRIO A leishmaniose visceral (calazar) é doença infecciosa causada por protozoários (*leishmania*), os quais são transmitidos ao ser humano por intermédio de vetores (mosquito flebótomo) a partir de um reservatório (que no ciclo urbano é o cão). Ora, as estratégias para o controle dessa doença devem, portanto, envolver: (1)

controle vetorial (ex.: uso de inseticidas) e (2) controle do reservatório (“remoção” ou sacrifício de cães infectados). Não há vacina contra a leishmaniose em humanos. Com isso em mente era relativamente fácil completar os espaços em branco no caderno de respostas fornecido no dia da prova.



77 COMENTÁRIO Em questões de síndromes febris (cujas principais manifestações são estereotipadas e inespecíficas), é importante buscar no enunciado os “CÓDIGOS” que nos ajudam a guiar o raciocínio diagnóstico. Neste caso, podemos observar que o paciente é pedreiro, o que já aumenta a chance de determinada doença febril (você já sabe qual é?); a SUFUSÃO CONJUNTIVAL, juntamente com a MIALGIA EM PANTURRILHAS (que está ausente aqui) S-E-M-P-R-E deve suscitar o diagnóstico da “febre do rato” ou leptospirose em sua forma grave, a *síndrome de Weil*. Tal síndrome é caracterizada por hemorragia pulmonar,

icterícia rubínica (alaranjada, somando a coloração amarela da bilirrubina aumentada com o vermelho da uveíte/conjuntivite) e injúria renal aguda. A conduta nestes casos consiste em suporte dialítico, ventilatório e PENICILINA CRISTALINA por via endovenosa. Observe ausência de viagem para área endêmica de febre amarela (A errada), leucograma muito alto para um paciente soropositivo em fase SIDA (B errada) e ausência de comprometimento significativo do fígado (aminotransferases apenas tocadas) para pensarmos em dengue grave (dengue com comprometimento de órgãos específicos). Resposta: letra D.



78 COMENTÁRIO A presença de certos caracteres clínicos distintivos no contexto da síndrome febril aguda dessa paciente (com destaque para a intensa artralgia), fala fortemente a favor da hipótese de **Chikungunya**, ainda mais considerando que recentemente ela visitou uma área com transmissão documentada de tal doença. Logo, podemos solicitar exames capazes de confirmar o diagnóstico (sorologia, PCR ou isolamento viral, que idealmente, pelo menos por enquanto, devem ser soli-

citados no mínimo em dupla), com o intuito de notificar um caso confirmado da doença, e iniciar o tratamento sintomático com hidratação venosa em regime de internação hospitalar (já que a paciente está hipotensa e isso representa um sinal de alarme “genérico” em qualquer infecção aguda), prescrevendo um analgésico/antitérmico como o paracetamol (idealmente evitando AINES - principalmente o AAS - pelo risco aumentado de hemorragia). Resposta certa: C.



79 COMENTÁRIO A Zika é uma infecção que cursa com febre aguda de baixo grau (37.8 a 38.5°C) e/ou *rash* maculopapular com pelo menos um dos seguintes sintomas: artralgia, artrite ou conjuntivite (não purulenta). A infecção pelo vírus Zika é associada a complicações fetais (microcefalia congênita e abortamentos) e a complicações neurológicas. A principal complicação neurológica é a **Síndrome de Guillain-Barré** (SGB), que como sabemos é uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda desmielinizante, causada por mecanismo autoimune pós-infeccioso (letra C correta). Nos países com surtos de Zika, ocorreu um aumento considerável na incidência de casos de SGB. Em diversos pacientes com SGB comprovada, foi possível encontrar anticorpos para Zika e história anterior compa-

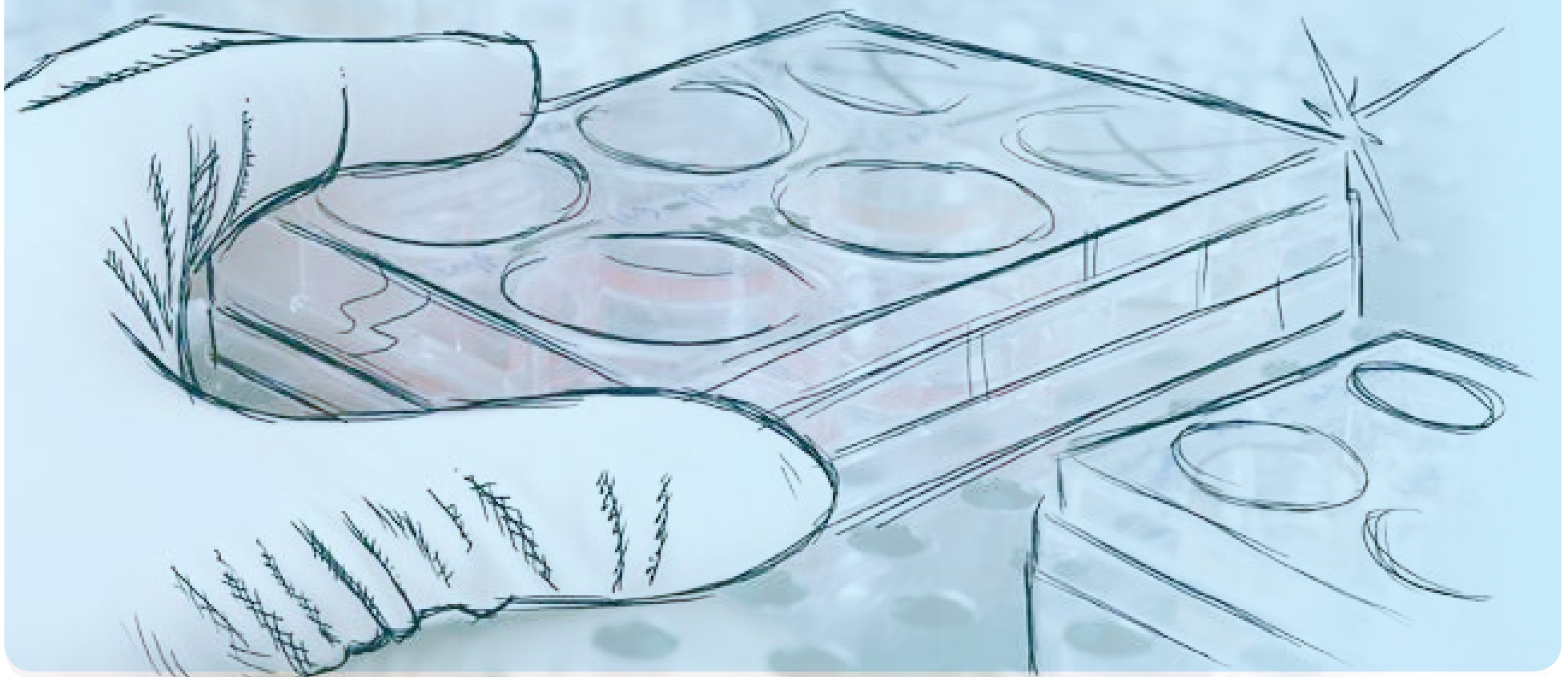
tível com infecção pelo vírus. Outras complicações neurológicas descritas em pacientes com Zika incluem isquemia cerebral, mielite e meningoencefalite. Só por curiosidade, vamos lembrar as síndromes citadas pelos demais itens e que não possuem qualquer relação com a Zika? A síndrome de Gorlin-Goltz é também chamada de síndrome do carcinoma nevoide de células basais e sua principal manifestação é a presença de carcinomas basocelulares, além de outras manifestações sistêmicas (A incorreta). A síndrome de Gilbert caracteriza-se por um distúrbio do metabolismo da bilirrubina, por deficiência parcial leve da glicuroniltransferase (B incorreta). A síndrome de Gardner e Peutz-Jeghers são síndromes de polipose hereditárias (D e E incorretas). Portanto, resposta correta: C.



80 COMENTÁRIO A *viremia* está representada pela linha A: tão logo a infecção começa, ocorre um pico virêmico. Este pico tem seu declínio iniciado a partir do momento em que começam a surgir anticorpos específicos contra o vírus. Quando esses anticorpos atingem um patamar de estabilidade, a viremia desaparece. Ora, a linha que representa a cinética dos *anticorpos IgG* (imunidade adquirida) é a linha E, pelos seguintes motivos: (1) como o paciente já teve dengue antes (por um sorotipo diferente, claro), existe um nível basal prévio de anticorpos

direcionados contra o sorotipo anterior. O fato é que certamente alguns desses anticorpos reconhecem antígenos compartilhados pelo novo sorotipo, mas não todos os novos antígenos (pois, se fosse assim, um novo surto de dengue simplesmente não ocorreria). Então, partindo de um nível basal prévio, começa a ascensão dos níveis de novos anticorpos contra os novos antígenos, o que deve ser congruente com o início do declínio da viremia. Quando se atinge um novo patamar dos anticorpos, a viremia, como dissemos, desaparece. Resposta certa: A.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatiroidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratiroidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatiroidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatiroidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35-45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: <1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meningea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meningiana, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rosetas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da síndrome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognômicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não dependem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramento da ureia por germes como <i>Proteus</i> e <i>Klebsiella</i> , produtores de urease) reduz a solubilidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognômicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepiteliais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pesquisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreamento do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicéridos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa