

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

MARIA PAULA GOMES MOURÃO

**ABORDAGEM SINDRÔMICA DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS
A EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE TERCIÁRIA DE SAÚDE
DO ESTADO DO AMAZONAS**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical para a obtenção do
título de Doutor em Medicina Tropical

Área de concentração – Clínica das
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. João Barberino Santos

Brasília

2007

As fotos da Amazônia utilizadas nas páginas separatórias deste trabalho pertencem ao acervo de imagens da 16ª Brigada de Infantaria de Selva da Guarnição de Tefé - Amazonas.

As citações do poeta Thiago de Mello, presentes nas páginas separatórias, compõem o poema *Como um rio*, escrito em 1981, e extraído do livro *Poemas Preferidos pelo autor e seus leitores: edição comemorativa dos 75 anos do autor*. 2ªed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 2002.

Editoração e formatação: Maria Paula Gomes Mourão

Impressão: Diretoria de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias (DEPECEN/FMT-AM)
Pós-graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas (UEA/FMT-AM)

Encadernação: Núcleo de Medicina Tropical (NMT/UnB)

Mourão, Maria Paula Gomes

Abordagem sindrômica de doenças febris agudas: a experiência de uma unidade terciária de saúde do Estado do Amazonas / Maria Paula Gomes Mourão. Brasília: UnB/NMT, 2007.

xxxiv, 356 p. : il., 31cm

Orientador: João Barberino Santos

Tese (doutorado) – Universidade de Brasília / Núcleo de Medicina Tropical / Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2007.

Referências bibliográficas: p. 229-263

1. Vigilância sindrômica 2. Doenças Infecciosas 3. Febre 4. Dengue 5. Amazonas 6. Medicina Tropical I. Santos, João Barberino. II. Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical. III. Título

CDU 616.91

MARIA PAULA GOMES MOURÃO

**ABORDAGEM SINDRÔMICA DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS
A EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE TERCIÁRIA DE SAÚDE DO ESTADO DO AMAZONAS**
(Tese de Doutorado)

Universidade de Brasília

Medicina Tropical (Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias)

Data da defesa

09 de Março de 2007

Banca examinadora

(em ordem alfabética)

Cleudson Nery de Castro (Doutor) – Suplente
Universidade de Brasília

Ivo Castelo Branco Coêlho (Doutor)
Universidade Federal do Ceará

João Barberino Santos (Doutor)
Universidade de Brasília

Keyla Belizia Feldman Marzochi (Doutora)
Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo (Pós-Doutor)
Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto)

Pedro Luiz Tauil (Doutor)
Universidade de Brasília

PREFÁCIO

A abordagem sindrômica na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) não é um fato recente. Desde a implantação pioneira do ambulatório de síndrome ictérica, pelo Prof. Carlos Borborema, um dos fundadores da instituição, passando pelos estudos das síndromes exantemáticas e viroses emergentes conduzidos pela Dra. Bedsy Thatcher, e pela abordagem da síndrome febril indiferenciada para o diagnóstico da infecção malárica, precípua objetivo de sua criação, a FMT-AM sempre se manteve na vanguarda da investigação destas síndromes na Amazônia Ocidental Brasileira. Desta forma, foi consensual a sua escolha para sediar a primeira reunião da Rede de Vigilância de Doenças Emergentes na Amazônia, em 1998, organizada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), na qual foram definidas as síndromes prioritárias para as ações de vigilância em saúde, nos países amazônicos.

Ao final de 2000, durante a residência médica em Infectologia naquela instituição, discuti com o Prof. Wilson Alecrim alguns casos de síndrome febril hemorrágica aguda: os primeiros pacientes com dengue e manifestações hemorrágicas que víamos em nosso estado. A partir daí, iniciamos um árduo trabalho de organização dos serviços de saúde na Cidade de Manaus, durante a epidemia de dengue de 2001. O estabelecimento de uma enfermaria para internação dos casos potencialmente graves, da qual me tornei responsável, graças à confiança do Prof. Bernardino Albuquerque, assumiu um papel fundamental em minha formação médica e de pesquisadora.

Foram três meses de aprendizado intenso e exitoso, recompensado pelo convite em participar do VII Curso Internacional sobre el Dengue, no Instituto Pedro

Kourí, em Havana, em agosto de 2001. Naquela instituição, tive a oportunidade de conviver com pessoas singulares, os doutores Gustavo Kourí, Guadalupe Guzmán, Eric Martinez, Robert Shope, e Scott Halstead, que compartilharam comigo suas experiências e me incentivaram a seguir adiante.

Em seguida, novamente com o apoio do Prof. Wilson Alecrim, o Dr. Marcus de Lacerda, à época meu colega de residência médica, e hoje meu esposo, idealizou um projeto de pesquisa sobre vigilância sindrômica a ser financiado pelo Ministério da Saúde. Fui então incluída na equipe, acompanhando todas as etapas do planejamento. A proposta era arrojada e tão afinada com as novas diretrizes da OPAS, que foi incorporada aos planos da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas. Devido à intensiva prática das atividades inerentes ao projeto, acabei assumindo a responsabilidade de executar a vigilância sindrômica para as doenças febris ictericas e/ou hemorrágicas agudas, quando fui elevada à condição de pesquisadora da Gerência de Virologia da FMT-AM.

Neste momento, nos foram de extrema importância o entusiasmo e as palavras do Dr. Otávio Oliva, da OPAS, que vieram a nortear os melhores caminhos na condução desta tese.

Em 2003, ao candidatar-me ao doutorado em Medicina Tropical na Universidade de Brasília, fui acolhida como orientanda pelo Prof. João Barberino Santos, profundo conhecedor da relevância deste problema entre os amazônidas, pela sua experiência no Alto Purus, quando do seu estudo sobre a Febre Negra de Lábrea, em 1978. Na tentativa de compreender as causas da falência hepática fulminante nesta patologia, defendia a possibilidade de intoxicação pelos timbós, apoiado nos trabalhos de meu pai, o Prof. Ayssor Mourão que, em 1975, descreveu as propriedades químicas das três espécies mais prevalentes na região.

Finalmente, em 2005, o então diretor da FMT-AM, Prof. Sinésio Talhari, encomendou-nos o estudo-piloto de um sistema de triagem que melhorasse a assistência à grande demanda de pacientes febris. Decidimos, então, implantar conjuntamente com esta abordagem, a vigilância laboratorial do dengue entre os indivíduos com diagnóstico negativo para malária, buscando monitorar o comportamento desta arbovirose e a circulação de novos sorotipos virais na região.

Desta forma, foi absolutamente natural unir as três experiências em um mesmo trabalho.

Esperamos que esta tese represente uma singela retribuição ao esforço das pessoas que participaram desta trajetória e, sobretudo, uma contribuição para o conhecimento das doenças febris agudas, mazela maior dos filhos da floresta que habitamos a pátria das águas.

Brasília, 21 de fevereiro de 2007

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Rita, pela presença sempre constante em todos os momentos da minha vida, mesmo depois da nossa súbita separação física.

Ao meu filho, Felipe, cuja chegada providencial me permitiu suportar a dor da perda, manter a esperança e continuar acreditando no amor e na humanidade.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas e instituições foram igualmente fundamentais para a concretização deste trabalho e ficam aqui cronologicamente registradas, simbolizando a meu mais profundo reconhecimento e sincera gratidão.

Ao meu pai, Ayssor Paulo Mourão, cujo excesso de amor, dedicação e motivação me proporcionou não apenas um desenvolvimento saudável, mas, sobretudo, o aprendizado dos verdadeiros valores da vida e a construção da minha base de sustentação.

Aos familiares, Ana Mourão, Humberto Figueiredo, Genoveva Mourão, José Carvalho, Sônia Nasser, Sofia Nasser, Socorro Abreu e Therezinha Abreu, por serem sempre presentes, solidários e me incluírem em suas poderosas orações.

Aos meus professores da Universidade Federal do Amazonas que, pelo exemplo, despertaram em mim o interesse pela Medicina dos Trópicos, em especial ao Prof. Marcus Vinitius de Farias Guerra, Prof. José Carlos Ferraz da Fonseca e Prof. Marcus Luiz Barroso Barros.

Ao Dr. Heitor Vieira Dourado e ao Dr. Carlos Augusto Telles de Borborema, pela criação heróica da minha segunda casa, a FMT-AM.

Ao Prof. Wilson Duarte Alecrim, por ter acreditado, incentivado e orientado sempre, cada passo meu e por ter me presenteado com a idéia central deste trabalho.

À Profa. Maria das Graças Costa Alecrim, pelo carinho com o qual me assumiu como profissional e, principalmente, como filha, nos momentos mais importantes da minha vida.

Ao Prof. Bernardino Cláudio de Albuquerque, por ter confiado a uma jovem residente amazônica o desafio de conduzir a enfermaria de dengue.

Ao meu marido, companheiro e melhor amigo, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, por todos os momentos em que estive ao meu lado, por toda a verdade que me fez enxergar, por toda a alegria que trouxe a minha vida, por todos os erros que transformou em acertos, por todos os sonhos que transformou em realidade e por todo amor que nele encontrei...

À minha querida sogra e grande amiga, Regina Lacerda, por todo o amor, dedicação, preocupação, cumplicidade, solidariedade e alegria de viver, que me servem de exemplo.

Às queridas Maria Barbosa Cunha, Maria Alves Guimarães e Ana Beatriz Machado, pelo amor à primeira vista e sem restrições; e por trazerem consigo pessoas tão especiais como José Guimarães, Regianni Lacerda, Gustavo Machado, Régis Guimarães, Márcia Oliveira, Karine Cunha e Mário Dutra Filho. Estas pessoas me permitiram viver em Brasília como se estivesse em minha própria casa, cercada de carinho e de cuidados.

Aos pacientes, pela confiança, pelo aprendizado, pelo carinho.

Ao Dr. Marcelo Cordeiro, amigo verdadeiro, médico e professor exemplar, companheiro na alegria e na tristeza.

Às doutoras Lucilaide Santos, Romina Oliveira e Marilú Victoria, pelo convívio e amizade que nos estimulam a crescer sempre juntas.

Às queridas e admiráveis Arlete Pinella e Maria Batista, pelo exemplo de dedicação ao próximo, profissionalismo e alegria de viver.

Aos doutores Ivo Castelo Branco, Kleber Luz, Rivaldo Cunha, Glória Teixeira, Rosely Cerqueira e Zouraide Guerra, pelo incentivo e aprendizado.

Aos inesquecíveis amigos do Instituto Pedro Kouri, Dr. Gustavo Kouri, Dra. Guadalupe Guzmán, Dr. Eric Martinez e Dr. José Pelegrino, pelos ensinamentos preciosos e pelas experiências compartilhadas.

Ao Dr. Otávio Oliva, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), pelo entusiasmo contagiante durante a implantação da VSFHA no Amazonas.

A Vera Lúcia Gattás, Wanderson Kleber Oliveira, Alessandra Siqueira e Antônio Lima Neto, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), por participarem com dedicação e afinco da concretização da VSFHA no Amazonas.

Aos colegas da Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS-AM), Rosemary Pinto, Gina Aguiar e Alfredo Aguiar, pela credibilidade e respeito mútuo que desenvolvemos ao longo destes anos.

Ao Prof. Sinésio Talhari, pelo suporte no desenho, desenvolvimento e avaliação da VSFA na FMT-AM.

Aos doutores Tancredo de Castro Soares e Silas Guedes de Oliveira, pelo suporte técnico e, sobretudo, pelo carinho e amizade.

Ao João Bosco de Lima Gimaque, amigo fiel de todas as horas.

Aos colegas da Gerência de Virologia, Wornei Braga, Michelle Bastos, Regina Figueiredo, Márcia Castilho, Julita Castro, Liane Calado e Tereza Guedes, pelo convívio agradável e pelo apoio constante.

Aos companheiros José Geraldo Araújo, Antônio Magela Tavares e Paulo Luís Ferreira, pela ajuda fundamental nos treinamentos e seguimento dos pacientes com SFIHA.

À Dra. Leni Marreiros, Graça Saraiva, Raul Diniz, Marlise Santana e Roosevelt Oliveira, pela pronta e eficiente colaboração sempre que foi necessário.

À Profa. Vanize de Oliveira Macêdo, por ter acolhido teimosamente uma jovem pesquisadora amazonense no seio do Núcleo de Medicina Tropical, pelo rigor e carinho, pelo exemplo de ideal tropicalista.

Ao meu orientador, Prof. João Barberino Santos, pelo exemplo, dedicação, cumplicidade e incentivo, especialmente nos momentos de maior angústia e incerteza. Além disso, agradeço pela avaliação criteriosa deste trabalho que, sem dúvida, acrescentou muito mais do que eu originalmente poderia ter realizado.

A toda a equipe do Núcleo de Medicina Tropical da UnB, especialmente aos Prof. Cleudson Castro, Prof. Gustavo Romero, Prof. Pedro Tauil, Profa. Celeste Nogueira, Profa. Elza Noronha, Profa. Maria Imaculada Junqueira, Prof. Carlos Eduardo da Silva, Regina Pacheco e Leandro Nascimento.

Aos amigos da pós-graduação, Márcia Hueb, Juan Cortez, Carlos Kuckelhaus, Manuel Palácios, Maria Inês Lopes e Alice Mochel, pela convivência agradável e pelo amadurecimento conjunto.

Aos meus alunos de graduação da Universidade do Estado do Amazonas, João Hugo Santos, Vânia Naue, Brena Ferreira e William Su, pelo desafio perene e por contribuírem para a execução de parte deste trabalho.

*Ao Dr. Donald Skillman, pela amizade e pela enorme paciência
para com a revisão dos meus textos em inglês.*

*Aos colegas Simone Botileiro e Gildo Barros Júnior, por me garantirem a
tranqüilidade de poder me dedicar exclusivamente à tese neste último trimestre.*

*Às queridíssimas Maria José Colares e Mara Regina Colares, que cuidaram de mim,
do meu marido e da minha casa com amor e dedicação ímpares
e foram as mães do Felipe quando eu não pude ser.*



Foto: Hera

*“... Faz escuro (já nem tanto),
Vale a pena trabalhar.
Faz escuro, mas eu canto
porque a manhã vai chegar.”*

*Chiago de Mello, 1926-
Madrugada camponesa*

*“Não, não tenho caminho novo.
O que tenho de novo
é o jeito de caminhar.
Aprendi
(o caminho me ensinou)
a caminhar cantando
como convém a mim
e aos que vão comigo.
Pois já não vou mais sozinho.”*

*Chiago de Mello, 1926-
A vida verdadeira*

“O serviço sanitario do Estado do Amazonas deve compreender tudo que é relativo á saude publica: umas vezes prevenindo as molestias por meio de preceitos e praticas sancionadas pela observação e experiencia (e este é o verdadeiro fim da hygiene), outras vezes oppondo-se á propagação da moléstia quando esta já tem invadido a população.

No primeiro caso a hygiene velará pela alimentação, pelas habitações, por todo o serviço publico, que possa influir na salubridade geral; e além disso empregará meios para que não se desenvolvam epidemias, importadas ou não.

Si, porém, o mal já se tem propagado, o serviço sanitario attenderá ao socorro dos enfermos, pondo em pratica o isolamento, as desinfecções, as visitas domiciliarias e tudo quanto possa concorrer para afugentar o mal ou pelo menos attenuar-lhe os effeitos.

O serviço sanitário do Estado, para bem preencher os seus fins, deve compreender as repartições seguintes:

- a) Um instituto de bacteriologia...
- b) Um laboratorio chimico e bromatologico...
- c) Um instituto vaccinogenico...
- d) Uma secção de Demographia sanitária...
- e) Um hospital de isolamento e desinfectorio...

... Se conforme taes bases o serviço sanitario tornar-se mais oneroso ao Thesouro, ao menos a despesa é compensada pelo beneficio que há de resultar para a saude publica.

Salus populi suprema lex est.”

Dr. Hermenegildo Campos

(Trecho reproduzido *ipsis litteris* do documento intitulado “Bases da reforma para execução do serviço sanitário do Estado do Amazonas”, publicado na *Revista Médica do Amazonas*, em 4 de Junho de 1899)

RESUMO

Grande parte dos sistemas de vigilância epidemiológica implantados consiste em modelos passivos de notificação de agravos. Todavia, os casos notificados são, em geral, aqueles clinicamente mais exuberantes e, conseqüentemente, mais graves, o que descaracteriza o processo de vigilância. A abordagem sindrômica surge, dentro deste contexto, com o objetivo de orientar a conduta clínica, diagnóstica e terapêutica, diante de doenças cujos sinais e sintomas parecem indistinguíveis *a priori*, e requerem o apoio de uma rede de laboratórios para o diagnóstico etiológico preciso. Em 1998, em Manaus (Amazonas), os países amazônicos, coordenados pela Organização Pan-Americana da Saúde, implantaram uma Rede de Vigilância de Doenças Emergentes da Amazônia, na qual a vigilância sindrômica seria uma das recomendações para o aprimoramento das ações de vigilância. Entretanto, apesar de ser uma estratégia bastante promissora para aplicação em saúde pública, a VS implica investimentos vultuosos e ainda requer estudos para avaliar sua real efetividade, equivalência ou superioridade em relação ao método convencional. Assim, o presente estudo, realizado em Manaus, teve por objetivo descrever e analisar os modelos de abordagem sindrômica para doenças febris agudas, implantados em uma unidade terciária de saúde – a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – em três momentos epidemiológicos distintos (fases A, B e C), entre os anos 2001 e 2005. **Fase A:** A abordagem da síndrome febril hemorrágica aguda (VSFHA), durante a epidemia de dengue em 2001, possibilitou a organização dos serviços de saúde destinados à assistência dos pacientes com suspeita de dengue, a padronização da conduta médica e, conseqüentemente, a ausência de óbitos no centro de referência. Além disso, apresentou sensibilidade estimada de 100% para a captação dos casos potencialmente graves e permitiu a detecção precoce da febre hemorrágica e de formas atípicas de dengue. **Fase B:** A abordagem da síndrome febril icterica e/ou hemorrágica aguda (VSFIHA), implantada entre os anos 2003 e 2005, em período sem a detecção de epidemias, proporcionou a redução do percentual de casos sem definição etiológica e a identificação do primeiro caso confirmado de hantavirose no Amazonas, representando um avanço no monitoramento de doenças emergentes nesta região. Porém, a ficha de notificação de SFIHA não

foi útil para a detecção dos casos, apresentando baixa aceitabilidade entre os profissionais de saúde e, possivelmente, levando à sub-notificação. **Fase C:** A vigilância do dengue a partir da abordagem da síndrome febril aguda (VSFA), realizada no ano de 2005, em um período inter-epidêmico, pode ser um instrumento eficiente para o monitoramento de epidemias de dengue e da circulação de novos sorotipos virais. A apresentação clínica das infecções por dengue e malária foi muito semelhante na população estudada, o que confirma a importância da realização sistemática da pesquisa de plasmódio, pelo método da gota espessa de sangue, para todo paciente febril, na área tropical. Este trabalho contribui para o entendimento do papel da abordagem sindrômica nas ações de vigilância em saúde, e para o conhecimento das principais causas de doença febril aguda na Região Amazônica.

Palavras-chave: Vigilância sindrômica. Doenças Infecciosas. Febre. Dengue. Amazonas. Medicina Tropical.

ABSTRACT

Most ongoing disease surveillance systems are based on passive notification of disease occurrence. The reported cases are usually the most clinically significant or the most severe, depriving the process of true surveillance. In this context, the syndromic approach was developed to guide the management, diagnosis and specific treatment of diseases with clinically indistinguishable features which otherwise require laboratory capabilities to establish a precise diagnosis. In 1998, in Manaus (Amazonas state), several South American nations bordering the Amazon Basin created a Surveillance Network for Emerging Diseases in the Amazon Region, coordinated by the Pan-American Health Organization, and syndromic surveillance was one of the recommendations to improve surveillance activities. However, despite being a highly promising strategy for public health application, syndromic surveillance requires huge investments and still needs studies to validate its effectiveness, and determine equivalence or superiority to conventional surveillance methods. Therefore, the following study was conducted in Manaus to describe and analyze the models of syndromic surveillance for acute febrile diseases established in a tertiary healthcare center - the Tropical Medicine Foundation of Amazonas - in three different epidemiological circumstances (Phases A, B and C), between 2001 and 2005. **Phase A:** Acute hemorrhagic fever surveillance during a dengue epidemic in 2001 enabled organization of healthcare facilities for optimal patient assistance, as well as standardization of clinical management and consequentially absence of fatalities. The system showed a 100% sensitivity for identification of potentially severe cases with early recognition of dengue hemorrhagic fever and unusual presentations of dengue infection. **Phase B:** Surveillance for acute hemorrhagic and/or icteric febrile syndromes developed between 2003 and 2005, a period without epidemics, led to the reduction of laboratory unconfirmed cases and identification of the first human hantavirus infection in Amazonas state, thereby demonstrating improved monitoring for emerging diseases in this region. Conversely, the report form was useless for case detection and had a low acceptability among healthcare personnel, possibly leading to reduced reporting of cases. **Phase C:** Dengue surveillance through acute febrile syndrome surveillance, performed in 2005, in a period between

dengue epidemics, can be an efficient tool for monitoring dengue outbreaks and circulation of new viral serotypes. The clinical picture of dengue and malaria infection was very similar in the study population, confirming the importance of systematically performing a thick blood smear for malaria in all febrile patients in a tropical area. This study clarifies the role of the syndromic surveillance approach in public health vigilance, and how it enhances recognition of the primary causes of acute febrile disease in the Amazon Basin.

Key-words: Syndromic surveillance. Infectious diseases. Fever. Dengue fever. Amazonas. Tropical Medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Fenômeno do <i>iceberg</i> nas doenças infecciosas.....	58
Figura 2:	Distribuição mensal dos casos de dengue no Amazonas, entre 1998 e 2001, e sua relação com a precipitação pluviométrica..	74
Figura 3:	Localização geográfica do Estado do Amazonas e da Cidade de Manaus.....	93
Figura 4:	Métodos de diagnóstico específico.....	100
Figura 5:	Fluxograma de assistência aos pacientes, durante epidemia de dengue em Manaus, em 2001.....	113
Figura 6:	Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Hemorrágica Aguda (VSFHA).....	117
Figura 7:	Distribuição, segundo a idade, dos pacientes com DC e FHD...	118
Figura 8:	Petéquias em conjuntiva palpebral de paciente com dengue....	124
Figura 9:	Hemorragia conjuntival à esquerda, em criança com dengue...	124
Figura 10:	Exantema em paciente com dengue.....	125
Figura 11:	Exantema petequial em paciente com PTI induzida por dengue.	125
Figura 12:	Distribuição da plaquetimetria, segundo a idade, em pacientes com DC e FHD.....	127
Figura 13:	Correlação entre plaquetimetria, albumina sérica e AST em pacientes com dengue.....	128
Figura 14:	Distribuição da plaquetimetria, segundo o tempo de doença, em pacientes com DC e FHD.....	129
Figura 15:	Prova do laço positiva em paciente com FHD grau I.....	129
Figura 16:	Algoritmo de investigação do sistema de vigilância sindrômica (VSFIHA).....	156
Figura 17:	Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Ictérica e/ou Hemorrágica Aguda (VSFIHA).....	160
Figura 18:	Distribuição, segundo a idade, dos pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	162
Figura 19:	Prova do laço positiva em paciente com SCPH.....	166

Figura 20:	Radiografia de tórax de paciente com SCPH.....	166
Figura 21:	Icterícia em paciente com hepatite fulminante pelo VHB.....	169
Figura 22:	Icterícia em paciente com febre amarela grave.....	169
Figura 23:	Icterícia e congestão conjuntival em paciente com leptospirose.	170
Figura 24:	Icterícia e congestão conjuntival em paciente com leptospirose.	170
Figura 25:	Equimose em antebraço de paciente com febre amarela grave..	171
Figura 26:	Sufusões hemorrágicas no membro inferior esquerdo de paciente com meningococemia.....	171
Figura 27:	Leucometria em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	175
Figura 28:	Plaquetimetria em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	176
Figura 29:	Bilirrubina total em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	177
Figura 30:	ALT em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	178
Figura 31:	Relação AST/ALT em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	178
Figura 32:	Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Aguda (VSFA).....	203
Figura 33:	Distribuição, segundo a idade, dos pacientes com SFA.....	205
Figura 34:	Fluxograma proposto para a investigação da SFA na FMT-AM..	222

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Série histórica de casos de doenças febris agudas notificados pela FMT-AM, entre 2000 e 2005.....	69
Tabela 2.	Série histórica de casos de doenças febris agudas notificados pelo Estado do Amazonas, entre 2000 e 2005.....	70
Tabela 3.	Diagnóstico final dos casos de SFIHA estudados retrospectivamente na FMT-AM.....	82
Tabela 4.	Série histórica dos atendimentos realizados na FMT-AM, entre 2000 e 2005.....	94
Tabela 5.	Distribuição por faixa etária dos pacientes com dengue.....	119
Tabela 6.	Características dos casos estudados de dengue.....	120
Tabela 7.	Freqüência dos sinais e sintomas em pacientes com dengue....	122
Tabela 8.	Avaliação dos exames complementares inespecíficos em pacientes com dengue.....	123
Tabela 9.	Tipo de sangramento e níveis de plaquetimetria em pacientes com dengue.....	131
Tabela 10.	Avaliação dos critérios de extravasamento capilar em pacientes com FHD.....	132
Tabela 11.	Características dos casos estudados de SFIA, SFHA e SFIHA.....	161
Tabela 12.	Distribuição das doenças febris ictéricas e/ou hemorrágicas agudas, segundo o município de procedência dos pacientes.....	163
Tabela 13.	Distribuição de SFIA, SFHA e SFIHA quanto ao diagnóstico etiológico.....	164
Tabela 14.	Diagnóstico etiológico, gênero e óbitos de pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	167
Tabela 15.	Manifestações clínico-laboratoriais em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	168
Tabela 16.	Tipos de manifestações hemorrágicas observadas em pacientes SFHA e SFIHA, segundo o diagnóstico etiológico.....	172

Tabela 17.	Modelos de regressão logística (análise multivariada) da associação entre manifestações clínico-laboratoriais e óbito em nove pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	173
Tabela 18.	Diagnóstico etiológico e fatores de exposição em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	174
Tabela 19.	Distribuição dos exames específicos em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA.....	180
Tabela 20.	Características dos casos de SFA entrevistados na FMT-AM, segundo o diagnóstico laboratorial.....	204
Tabela 21.	Distribuição dos pacientes com SFA entrevistados na FMT-AM, segundo a exposição e o diagnóstico laboratorial.....	206
Tabela 22.	Freqüência dos sinais e sintomas em pacientes com SFA.....	207
Tabela 23.	Diagnóstico sindrômico em pacientes com SFA.....	208
Tabela 24.	Exames específicos para dengue em pacientes com SFA.....	209

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE's	Antiinflamatórios não-esteroidais
ALT	Alanino-aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
Anti-HBc total	Anticorpos totais anti-antígeno do core do vírus da hepatite B
Anti-VHA	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
Anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-VHD	Anticorpo contra o vírus da hepatite D (ou Delta)
AST	Aspartato-aminotransferase
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
CIEVS	Centro de informações estratégicas em vigilância em saúde
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico
CO₂	Gás carbônico
cols.	colaboradores
DC	Dengue clássico
DEN	Dengue
DEN-1	Vírus dengue sorotipo 1
DEN-2	Vírus dengue sorotipo 2
DEN-3	Vírus dengue sorotipo 3
DEN-4	Vírus dengue sorotipo 4
DEPECEN	Diretoria de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias

DESP	Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública
DST's	Doenças sexualmente transmissíveis
EID	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
ELISA	Ensaio imuno-enzimático em fase sólida
EUA	Estados Unidos da América
FAPEAM	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
FAS	Febre amarela silvestre
FCECON	Fundação Centro de Controle de Oncologia
FE	Frequência estimada
FHD	Febre hemorrágica do dengue
FHEMOAM	Fundação Hemocentro do Amazonas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMT-AM	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
FS	Fator supressor
FTF	Febre tifóide
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
FVS-AM	Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas
HAN	Hantavirose
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HVA	Hepatite viral aguda
IC_{95%}	Intervalo de confiança de 95%
IDA	<i>Community's Interchange of Data between Administrations</i>
IDA-HSSCD	<i>Health Surveillance System for Communicable Disease</i>
IgG	Imunoglobulina G

IgM	Imunoglobulina M
IL-8	Interleucina 8
INPA	Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia
K-S	Teste de Kolmogorov-Smirnov
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LPT	Leptospirose
MAC-ELISA	Ensaio imuno-enzimático em fase sólida para captura de anticorpos IgM
MAL	Malária
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MNG	Meningococemia
MPV	<i>Mean platelet volume</i> (volume plaquetário médio)
MS	Ministério da Saúde
NB3	Nível três de biossegurança
NBA3	Nível três de biossegurança animal
NETSS	<i>National Electronic Telecommunications System for Surveillance</i>
NHE	Núcleo hospitalar de Epidemiologia
NYU	<i>New York University</i>
ODF	Outras doenças febris
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PG	Prostaglandina
PIM	Pólo Industrial de Manaus
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa

SCD	Síndrome do choque por dengue
SCPH	Síndrome cardiopulmonar por hantavírus
SEP	Sepse
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SFA	Síndrome febril aguda
SFHA	Síndrome febril hemorrágica aguda
SFIA	Síndrome febril ictérica aguda
SFIHA	Síndrome febril íctero-hemorrágica aguda
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SIPAM	Sistema de proteção da Amazônia
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUSAM	Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas
SVE	Sistema de Vigilância Epidemiológica
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TAD	Tensão arterial diastólica
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TAS	Tensão arterial sistólica
TCD4	Linfócitos T CD4+
TCD8	Linfócitos T CD8+
UBS	Unidade básica de saúde
UEA	Universidade do Estado do Amazonas
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UnB	Universidade de Brasília

UNL	Centro Universitário Nilton Lins
VE	Vigilância epidemiológica
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite D (ou Delta)
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VS	Vigilância sindrômica
VSFA	Vigilância de síndrome febril aguda
VSFHA	Vigilância de síndrome febril hemorrágica aguda
VSIHA	Vigilância de síndrome febril íctero-hemorrágica aguda
WRAIR	<i>Walter Reed Army Institute of Research</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	percentual
\bar{x}	média aritmética
°C	graus centígrados
μL	microlitro
cm²	centímetro quadrado
dL	decilitro
E	especificidade
g	grama
h	hora
hab	habitante
km²	quilômetro quadrado
m²	metro quadrado
mg	miligrama
mm³	milímetro cúbico
p	probabilidade de erro tipo alfa
r	coeficiente de correlação
R\$	real (moeda)
s	desvio padrão amostral
S	sensibilidade
U/L	unidade por litro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	43
1.1	A VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS	45
1.1.1	Histórico e conceitos	45
1.1.2	Propósitos e modelos da vigilância em saúde	47
1.1.3	A vigilância das doenças infecciosas no mundo	48
1.1.4	A vigilância das doenças infecciosas no Brasil.....	53
1.1.5	A vigilância das doenças infecciosas no Estado do Amazonas.....	57
1.1.6	As deficiências do modelo de vigilância por agravos de notificação ...	59
1.1.7	Modelos bem-sucedidos de abordagem sindrômica	62
1.2	A VIGILÂNCIA SINDRÔMICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS.....	63
1.2.1	Conceito.....	63
1.2.2	Histórico e definição das síndromes de interesse.....	65
1.2.3	Modelos implantados de vigilância sindrômica	67
1.3	AS PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS NA AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA.....	70
1.3.1	Malária	73
1.3.2	Dengue.....	75

1.3.3 Febre amarela	77
1.3.4 Leptospirose	78
1.3.5 Hepatites virais agudas	79
1.3.6 Febre tifóide.....	81
1.4 ESTUDO RETROSPECTIVO DAS DOENÇAS FEBRIS ICTÉRICAS E/OU HEMORRÁGICAS AGUDAS NA FMT-AM	83
2 JUSTIFICATIVA	85
3 OBJETIVO GERAL	89
4 PACIENTES E MÉTODOS	93
4.1 LOCAL DO ESTUDO.....	95
4.2 FASES, TIPOS E PERÍODOS DE ESTUDO.....	100
4.2.1 Fase A: Abordagem da síndrome febril hemorrágica aguda.....	100
4.2.2 Fase B: Abordagem da síndrome febril icterica e/ou hemorrágica aguda.....	100
4.2.3 Fase C: Vigilância do dengue a partir da abordagem da síndrome febril aguda.....	101
4.3 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	101
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	103
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	104
5 FASE A: ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL HEMORRÁGICA AGUDA (VSFHA)	107

5.1 FASE A: OBJETIVOS ESPECÍFICOS	109
5.2 FASE A: PACIENTES E MÉTODOS.....	110
5.2.1 Definição de termos.....	110
5.2.2 Definição de caso	113
5.2.3 Critérios de exclusão	113
5.2.4 Capacitação dos profissionais de saúde.....	113
5.2.5 Protocolos de assistência clínica	114
5.2.6 Organização dos serviços de saúde	115
5.2.7 População estudada.....	117
5.2.8 Seguimento clínico e coleta de amostras biológicas	117
5.3 FASE A: RESULTADOS	119
5.3.1 Características dos casos estudados de dengue.....	120
5.3.2 Manifestações clínicas de dengue	123
5.3.3 Plaquetas, hemorragia e hemotransfusão no dengue	128
5.3.4 Avaliação dos critérios diagnósticos de extravasamento capilar no dengue.....	133
5.4 FASE A: DISCUSSÃO.....	135
5.4.1 Abordagem sindrômica, organização dos serviços e o impacto sobre a letalidade por dengue.....	135
5.4.2 Características dos casos estudados de dengue.....	139
5.4.3 Manifestações clínicas de dengue	141

5.4.4	Plaquetas, hemorragia e hemotransfusão no dengue.....	143
5.4.5	Avaliação dos critérios diagnósticos de extravasamento capilar	146
5.5	FASE A: CONCLUSÕES	149
6	FASE B: ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL ICTÉRICA E/OU HEMORRÁGICA AGUDA (VSFIHA).....	151
6.1	FASE B: OBJETIVOS ESPECÍFICOS	153
6.2	FASE B: PACIENTES E MÉTODOS	154
6.2.1	Definição de termos	154
6.2.2	Definição de caso.....	155
6.2.3	Critérios de exclusão	155
6.2.4	Manual de vigilância de síndromes febris ictéricas e/ou hemorrágicas agudas.....	156
6.2.5	Ficha de notificação	157
6.2.6	Capacitação dos profissionais de saúde	157
6.2.7	População estudada	159
6.2.8	Coleta de amostras biológicas.....	159
6.3	FASE B: RESULTADOS	161
6.3.1	Características dos casos estudados de SFIA, SFHA ou SFIHA	162
6.3.2	Diagnóstico etiológico da SFIA, SFHA e SFIHA.....	166
6.3.3	Estudo clínico da SFIA, SFHA e SFIHA.....	169
6.3.4	Fatores de exposição relacionados à SFIA, SFHA e SFIHA.....	175

6.3.5 Perfil laboratorial da SFIA, SFHA e SFIHA	176
6.4 FASE B: DISCUSSÃO	183
6.4.1 Características dos casos estudados de SFIA, SFHA e SFIHA	184
6.4.2 Diagnóstico etiológico da SFIA, SFHA e SFIHA	185
6.4.3 Estudo clínico da SFIA, SFHA e SFIHA	187
6.4.4 Fatores de exposição relacionados à SFIA, SFHA e SFIHA.....	189
6.4.5 Perfil laboratorial da SFIA, SFHA e SFIHA	190
6.5 FASE B: CONCLUSÕES	196
7 FASE C: VIGILÂNCIA DO DENGUE A PARTIR DA ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL AGUDA (VSFA)	199
7.1 FASE C: OBJETIVOS ESPECÍFICOS	201
7.2 FASE C: PACIENTES E MÉTODOS.....	202
7.2.1 Definição de caso	202
7.2.2 Questionário de investigação	202
7.2.3 Cálculo amostral.....	203
7.2.4 Coleta de amostras biológicas	203
7.3 FASE C: RESULTADOS	205
7.3.1 Características dos casos estudados de síndrome febril aguda	206
7.3.2 Manifestações clínicas da síndrome febril aguda.....	208
7.3.3 Exames específicos para dengue	210
7.4 FASE C: DISCUSSÃO	212

7.4.1 Características dos casos estudados de síndrome febril aguda.....	215
7.4.2 Manifestações clínicas da síndrome febril aguda	215
7.4.3 Exames específicos para dengue	220
7.5 FASE C: CONCLUSÕES	225
PERSPECTIVAS	227
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	231
OBRAS CONSULTADAS.....	265
ANEXOS	266
Anexo A: Protocolo de aprovação das fases B e C do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM.....	269
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido pós-informação.....	273
Anexo C: Protocolo de aprovação da fase A do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM.....	277
Anexo D: Protocolo de assistência clínica aos pacientes com suspeita de dengue destinado à rede pública e privada de Manaus.....	281
Anexo E: Protocolo de assistência clínica aos pacientes com suspeita de dengue na FMT-AM.....	287
Anexo F: Cartão de identificação de pacientes com dengue.....	295
Anexo G: Protocolo de seguimento hospitalar dos pacientes com dengue na FMT-AM.....	299

Anexo H: Artigo publicado – Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos.....	305
Anexo I: Artigo publicado – Dengue hemorrhagic fever and acute hepatitis: a case report.....	309
Anexo J: Artigo aceito para publicação – Thrombocytopenia in patients with dengue infection in the Brazilian Amazon.....	315
Anexo L: Ficha de notificação da VSFIHA na FMT-AM.....	343
Anexo M: Artigo publicado – Human hantavirus infection, Brazilian Amazon.....	347
Anexo N: Questionário de investigação de pacientes com SFA.....	353

1 INTRODUÇÃO



“Ser capaz, como um rio
que leva sozinho
a canoa que se cansa
de servir de caminho
para a esperança...”

Thiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)

1.1 A VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

1.1.1 Histórico e conceitos

Desde os tempos mais antigos, os povos já manifestavam interesse em conhecer as relações entre saúde e ambiente, a fim de prevenir a ocorrência e a disseminação de doenças.

As primeiras intervenções preventivas e de controle de doenças infecciosas surgem, provavelmente, da observação sistemática dos enfermos e do comportamento das doenças realizada por Hipócrates (460–370 a.C), introduzindo o conceito de epidemia e questionando a contagiosidade.¹

Na Itália, quando do surgimento da Grande Peste (1348–1349), qualquer navio suspeito de abrigar doentes, deveria permanecer quarenta dias ancorado em um lugar isolado, sem contato com o continente, antes de aportar em Veneza ou Ragusa.²

Até meados do século XX, o isolamento e a quarentena eram os principais instrumentos de que a saúde pública dispunha para o controle de doenças, aliados às vacinas (varíola, toxóide tetânico, febre amarela). Estas medidas, porém, criavam sérias restrições ao intercâmbio comercial e às navegações. Tais dificuldades se acentuaram na segunda metade do século XIX, quando o rápido crescimento das atividades comerciais, efetuadas principalmente através dos portos, gerou um risco cada vez maior e mais freqüente de ocorrência de epidemias.³

Somente com os avanços da era microbiológica, por meio da descoberta dos agentes etiológicos e dos ciclos evolutivos de alguns patógenos, foi possível a organização de campanhas voltadas para a identificação das

cadeias de transmissão de doenças e dos sítios passíveis de intervenção, possibilitando o controle daquelas que comprometiam a atividade econômica, como febre amarela, peste e varíola. Estas campanhas visavam primordialmente o diagnóstico de casos, o combate aos vetores, a imunização e a quimioterapia em massa.⁴

Na década de 40, vários países iniciam a organização de atividades voltadas para o controle de doenças específicas. Surge então a necessidade de se criar sistemas de informação capazes de conhecer e avaliar continuamente a ocorrência das doenças de interesse ou situações de risco.

O termo **vigilância** é uma tradução da palavra francesa *surveillance*, adotada pelas tropas de Napoleão Bonaparte, cujo sentido original era o de observar pessoas que supostamente demonstravam tendências criminosas ou subversivas, como forma de prevenir problemas futuros.⁵

Em 1963, Alexander Langmuir define vigilância como “a observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças mediante a coleta sistemática, consolidação e avaliação de informes de morbidade e mortalidade, assim como de outros dados relevantes, e a regular disseminação dessas informações àqueles que contribuiriam para sua obtenção e a todos que necessitam conhecê-las”.⁶

O termo **vigilância epidemiológica** (VE) é utilizado pela primeira vez pelo médico Karel Raska, em 1964, responsável pelo desenvolvimento de programas de controle de doenças em Praga. Com este termo, fica definido que a VE englobaria não apenas as atividades de coleta, avaliação e

divulgação de dados, mas também as ações relacionadas à prevenção e controle de doenças.

Na atualidade, permanece inquestionável o papel da vigilância como um componente da monitorização do estado de saúde da população, na formulação, desenvolvimento e implementação de políticas de saúde pública e na promoção de ambientes seguros e saudáveis, motivo pelo qual, a partir de 1989, o termo mais apropriado passou a ser **vigilância em saúde**, englobando a vigilância epidemiológica, a vigilância ambiental e a vigilância sanitária.⁷

1.1.2 Propósitos e modelos da vigilância em saúde

Segundo Waldman⁸, os principais objetivos da vigilância são:

- Identificar tendências, grupos e fatores de risco que contribuam para a elaboração de estratégias de controle;
- Descrever o padrão de ocorrência das doenças de relevância em saúde pública;
- Detectar epidemias;
- Documentar a disseminação de doenças;
- Estimar a magnitude da morbidade e mortalidade causadas por determinados agravos;
- Recomendar, com bases objetivas e científicas, as medidas necessárias para prevenir ou controlar a ocorrência de específicos agravos à saúde;

- Avaliar o impacto de medidas de intervenção; e
- Avaliar a adequação de táticas e estratégias de aplicação das medidas de intervenção.

Para se atingir estes propósitos, podem ser utilizados diversos sistemas de vigilância e fontes de informação, preferencialmente adaptados às peculiaridades e prioridades de cada região.

Os sistemas passivos de vigilância representam o método mais antigo e simples de análise sistemática em saúde, tendo como fonte de informação a notificação espontânea. Os sistemas ativos, em contrapartida, caracterizam-se pelo contato direto e regular entre a equipe de vigilância e as fontes de informação, permitindo um melhor conhecimento do comportamento dos agravos à saúde na comunidade, tanto em seus aspectos quantitativos quanto qualitativos. Na prática, pode-se utilizar ainda sistemas mistos, onde a notificação continua sendo passiva, mas há um contato direto e permanente com unidades notificadoras e busca ativa de dados.⁹

Quanto às fontes de informação, pode-se utilizar as notificações compulsórias de agravos específicos, os dados de unidades básicas ou hospitalares, os achados de laboratórios, a ocorrência de eventos-sentinelas, as informações de médicos-sentinelas e ainda informações obtidas em unidades especiais (unidades-sentinelas).

1.1.3 A vigilância das doenças infecciosas no mundo

Em 1965, a Organização Mundial da Saúde (OMS) cria a Unidade de Vigilância Epidemiológica e, em 1970, a Organização Pan-Americana da

Saúde (OPAS) recomenda que cada país-membro instale e mantenha um **Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE)**. Este sistema teria a missão de conhecer a dinâmica dos problemas de saúde pública e estabelecer as medidas de controle mais adequadas.¹⁰

Boa parte dos sistemas de vigilância epidemiológica implantados em todo o mundo consiste em modelos passivos de notificação de agravos relevantes para a saúde pública, baseados nas recomendações da OMS/OPAS e no Regulamento Sanitário Internacional (RSI), instituído em 1969 entre os países-membros.

O RSI representa a primeira iniciativa intercontinental de implantação de uma rede para a prevenção da transmissão de doenças além das fronteiras, buscando a harmonização da saúde pública, do comércio e do tráfego de pessoas entre os continentes. Atualmente, cólera, peste e febre amarela fazem parte da lista de doenças de notificação internacional, no intuito de se garantir a máxima segurança contra a disseminação internacional destas enfermidades, com a mínima interferência no tráfego mundial.¹¹

Contudo, a última revisão do RSI inclui a notificação imediata de toda e qualquer emergência em saúde pública que possa interferir nas relações internacionais, incluindo os agravos que se apresentem com maior gravidade, eventos inusitados, doenças de rápida propagação ou ainda aquelas que possam determinar restrições de viagem e comércio.¹¹ Entre os agravos que devem ser notificados imediatamente, mesmo na presença de um único caso suspeito, estão a varíola, a poliomielite, a infecção humana

por novos subtipos de vírus influenza e a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).¹²

Ainda que o modelo de vigilância passiva tenha suas fragilidades, muito semelhantes à experiência brasileira, como se verá mais adiante, alguns países têm investido significativamente no aprimoramento destes sistemas.

Um dos mais antigos sistemas de vigilância de que se tem notícia parece ter sido implementado nos Estados Unidos da América (EUA).¹³ Acredita-se que tenha se originado em 1878, quando o Congresso autoriza, pela primeira vez, o Hospital da Marinha a coletar dados sobre cólera, varíola, peste e febre amarela nos consulados americanos espalhados pelo mundo, a fim de prevenir a entrada e disseminação destas doenças no país, por intermédio da quarentena. A partir de 1893, a notificação dos agravos é ampliada para os estados do país e definida por lei. Em 1961, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) assume as atividades de vigilância, investigação e controle de doenças neste país, implantando o *National Notifiable Diseases Surveillance System*. A notificação das doenças de interesse é regulamentada por lei e mandatória dentro dos estados norte-americanos, enquanto que a notificação para o nível nacional (CDC) é voluntária. Atualmente, cada estado possui sua lista de prioridades de informação e vigilância, porém, as definições de caso são igualmente padronizadas para todo o país, e regularmente revisadas pelo CDC.¹⁴

Uma das estratégias para o aprimoramento do sistema de vigilância nos EUA foi a implantação do *National Electronic Telecommunications System for Surveillance* (NETSS), um programa computadorizado de informação em

saúde pública que recebe dados de 50 departamentos de saúde, distribuídos estrategicamente pelo país, e elabora relatórios semanais a respeito das doenças de notificação nacional compulsória.¹⁵ Além disso, o CDC conta ainda com dois importantes instrumentos de divulgação internacional das doenças emergentes e re-emergentes sob vigilância no país e no mundo: os periódicos *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) e *Emerging Infectious Diseases* (EID), ambos de acesso gratuito.

No Canadá, a qualidade das informações prestadas pelo profissional de saúde é um dos alvos principais de aperfeiçoamento. Para tanto, investe-se no aprimoramento das definições de caso, na investigação epidemiológica dos casos notificados, na investigação laboratorial e no retorno da informação ao profissional de saúde. Adicionalmente, este país tem investido na aquisição e desenvolvimento de recursos tecnológicos que facilitem a comunicação entre as unidades notificadoras e os centros de vigilância e que permitam a rápida investigação de surtos e epidemias.¹⁶

A Comunidade Européia considerou ser uma prioridade a criação de um sistema de vigilância de doenças e de monitorização sanitária que cobrisse o continente como um todo, e propôs o desenvolvimento, em 1997, de uma rede telemática[†] [grifo da autora], interligando os departamentos de vigilância dos países-membros, com a finalidade de coletar e difundir informações. O desenvolvimento dessas ligações é financiado pelo *Community's Interchange of Data between Administrations* (IDA), do qual o

[†] Telemática: s. f. **tele**(comunicação)+(infor)**mática**. Ciência que trata da manipulação e utilização de informação através do computador e da telecomunicação.

projeto *Health Surveillance System for Communicable Disease* (IDA-HSSCD) é um componente.¹⁷

Em 1998, diante das epidemias de febre hemorrágica por vírus Ebola no Zaire e Gabão, e seguindo as recomendações da OMS, cientistas de diversos países europeus, iniciaram a construção de uma rede para melhorar o diagnóstico destas infecções. Atualmente, a iniciativa é mantida por membros de quase todos os países da Comunidade Européia e consiste principalmente no incremento dos recursos diagnósticos laboratoriais e monitoramento de casos clínicos suspeitos.¹⁸

Também os países da Europa dispõem de um excelente canal de informação e divulgação dos eventos sentinelas relevantes para a saúde pública mundial: o *European Surveillance*.¹⁹

Em Singapura, a análise periódica das consultas médicas eletronicamente registradas por intermédio do *Patient Care Enhancement System* (PACE), tem possibilitado a identificação precoce do aumento de casos de doenças infecciosas, nos serviços das Forças Armadas.²⁰

No Irã, a utilização de telefonia móvel durante a epidemia de cólera de 2005 representou um aprimoramento da notificação de casos laboratorialmente confirmados.²¹

Estes são apenas alguns dos exemplos de sistemas enriquecidos de VE no mundo.

1.1.4 A vigilância das doenças infecciosas no Brasil

O desenvolvimento do SVE no Brasil aconteceu, principalmente, na década de 70, na vigência dos governos militares.

As decisões centralizadas e a experiência das campanhas internacionais de controle de doenças, como a varíola, propiciaram a criação de um sistema verticalizado, no qual as determinações partiam do nível central e eram executadas uniformemente em todo o país.

Nos últimos trinta anos, porém, os esforços têm se concentrado na descentralização das ações de saúde, garantido maior envolvimento do nível local e maior participação popular na definição de prioridades e gerenciamento de recursos.

Com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), pela Lei N°8080/ 1990, do Ministério da Saúde, o Estado assume o dever de garantir a saúde da população e de prover serviços que garantam a promoção, manutenção e recuperação da saúde dos cidadãos brasileiros. E ao Ministério da Saúde compete a definição e coordenação do SVE, cabendo aos municípios a execução das ações recomendadas.

No Brasil, a organização dos sistemas de vigilância epidemiológica teve, desde o princípio, a perspectiva de inclusão das ações de prevenção e controle de doenças. Avaliando a relação entre vigilância e programas de controle de doenças, Silva-Júnior²² pondera que:

“Analisando aspectos da realidade da organização dos serviços, nas últimas décadas, assumo o ponto de vista que quando vigilância e programas não estão integrados, não há garantia que a inteligência procure exatamente as informações necessárias para subsidiar a ação,

orientação importante na medida em que nunca é possível se monitorar todos os eventos. Tampouco tem sido assegurado que os programas se organizem com base nas recomendações emanadas da inteligência epidemiológica. Na prática, esses programas tendem a repetir, indefinidamente, operações bem padronizadas e realmente efetivas, quando o cenário epidemiológico mantém-se estável, reproduzindo quase exatamente as condições originais. No entanto, a ocorrência de alterações sociais, ambientais e/ou de elos-chaves na cadeia de transmissão das doenças, entre outras, têm levado a fracassos importantes e reiterado a dificuldade de alteração de práticas para adequar-se às novas condições por parte desses programas.”

A informação é instrumento essencial para a tomada de decisões e, portanto, representa uma imprescindível ferramenta à vigilância epidemiológica, por constituir o fator desencadeador do processo “informação–decisão–ação”, tão logo ocorra um indício ou suspeita de caso de alguma doença ou agravo de interesse.⁴

Assim, em 1993, foi desenvolvido o **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)**, tendo como objetivo a coleta e processamento dos dados sobre as doenças de notificação compulsória em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil da morbidade e contribuindo, dessa forma, para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal.⁴

A concepção do SINAN foi baseada na padronização de definições de caso; na transmissão de dados a partir da organização hierárquica das três esferas do governo; no acesso à base de dados necessária à análise epidemiológica; e na disseminação rápida dos dados gerados na rotina da vigilância epidemiológica. Além disso, o sistema deveria ser utilizado como a principal fonte de informação para se estudar a história natural de um

agravo ou doença e estimar a sua magnitude na população, detectar surtos ou epidemias, bem como elaborar hipóteses epidemiológicas a serem testadas em ensaios específicos.²³

Após várias reformulações, em 2003 o Governo Federal cria a **Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)** representando, segundo Teixeira, “em vários aspectos, um grande avanço para o desenvolvimento das ações de controle e prevenção de doenças, e proteção à saúde da população brasileira”.²⁴ Esta instituição coordena os sistemas de Vigilância Epidemiológica, de Vigilância Ambiental, de Laboratórios de Saúde Pública e de Informação Epidemiológica, além do Programa Nacional de Imunizações.²⁵

Em janeiro de 2005, a SVS regulamenta a implementação do Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar, criando os **Núcleos Hospitalares de Epidemiologia (NHE)** em centros de referência credenciados em todo o país, como parte integrante do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica.²⁶ A criação dos NHE proporciona a incorporação de técnicas epidemiológicas aplicadas aos serviços de saúde, para a investigação e análise sistemática da situação de saúde da população atendida, viabilizando melhor uso dos dados hospitalares, permitindo a identificação de prioridades nos serviços e possibilitando a avaliação da qualidade da assistência prestada.²⁷

Alguns aspectos têm merecido destaque no processo de implementação de ações de vigilância à saúde no âmbito hospitalar: a necessidade de equipes multidisciplinares, a importância dos sistemas de informação em saúde; atividades de planejamento, assessoria, monitoramento e avaliação; e

o papel da Epidemiologia como ferramenta fundamental para o gerenciamento da informação produzida através das várias comissões que participam dessa vigilância.²⁷

Durante os quatro primeiros anos de sua atuação, a SVS/MS participou da investigação de aproximadamente 100 surtos, em todo o país, destacando-se as investigações dos surtos de cólera em Pernambuco, de febre amarela silvestre em Minas Gerais, de Doença de Chagas (forma aguda) em Santa Catarina, de toxoplasmose no Paraná, de hantavirose no Distrito Federal e de riquetsiose no Rio de Janeiro.

Diante deste cenário e continuando o processo de estruturação e aperfeiçoamento do serviço de recebimento e processamento de informações, bem como de respostas oportunas às emergências epidemiológicas, a SVS/MS inaugurou, em 2006, o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS). Este órgão permanece acessível durante as 24 horas do dia, todos os dias do ano, e tem por objetivo principal a identificação sistemática das emergências epidemiológicas, por meio de notificação telefônica (*Disque-Notifica*), eletrônica (*E-notifica*) e mineração de informações nos principais meios de comunicação, além de buscar o aperfeiçoamento dos mecanismos de triagem, verificação e análise das notificações para identificar e responder às emergências epidemiológicas. Toda notificação recebida pelo CIEVS é comunicada imediatamente à SES e à área técnica responsável pelo agravo na SVS/MS. Neste procedimento é analisada a veracidade do evento notificado e sua relevância, considerando o local de ocorrência, magnitude e urgência, e definida a necessidade de apoio e/ou participação direta do MS nas ações de

prevenção e controle. Todas as ações são realizadas de maneira coordenada e articulada com as diferentes áreas do MS, Secretarias de Estado da Saúde (SES) e Secretarias Municipais de Saúde (SMS), além de outros órgãos e/ou instituições participantes.²⁸

1.1.5 A vigilância das doenças infecciosas no Estado do Amazonas

A Amazônia Brasileira é constituída por nove estados e 792 municípios, em uma área de 5,2 milhões de quilômetros quadrados, o que equivale a dois terços de todo o país, com uma população de aproximadamente 20 milhões de pessoas. Nesta região, o Brasil tem 11 mil quilômetros de fronteira com sete países (Bolívia, Peru, Colômbia, Venezuela, Guiana, Suriname e Guiana Francesa).

Em grande parte desses 11 mil quilômetros não há marcos nem qualquer sinal visível de repartição de fronteira. A presença dominante é a natureza, sobretudo na forma de maciços florestais, secundada pelos índios e por pioneiros nacionais, como garimpeiros, barqueiros e caçadores. A via preferencial de transporte está nos rios, um elemento de harmonia na paisagem, capaz de amoldar a ocupação desse gigantesco organismo biológico que é a Amazônia.²⁹

É uma região de clima exclusivamente tropical e condições sanitárias deficientes, o que favorece a transmissão e a persistência de inúmeras doenças infecciosas.

O Estado do Amazonas, composto por 62 municípios, é o maior do país em extensão territorial, com uma superfície de 1.570.745,68 km² e uma

população de 3.031.079 habitantes (1,93 hab/km²). Faz fronteira com três países (Peru, Colômbia e Venezuela) e sedia o Sistema de Proteção da Amazônia (SIPAM), um sistema unificado que, além das funções de proteção ao vôo e vigilância sanitária, incorpora o monitoramento do meio ambiente em seus múltiplos aspectos, prospecção de recursos naturais e combate ao contrabando (inclusive tráfico de drogas).³⁰

Até 1999, as atividades de vigilância em saúde e o controle de endemias eram de responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde (SUSAM) e da Fundação Nacional de Saúde - Regional Amazonas (FUNASA-AM), respectivamente. O processo de descentralização da VE e controle de doenças para o estado e os municípios deu-se a partir da Portaria nº. 1.399/99, do Ministério da Saúde. O Estado do Amazonas credenciou-se em 2000 para assumir a execução dessas ações, no entanto, devido à grande extensão territorial e à não-adesão dos municípios ao processo de descentralização, entre outros fatores, o modelo não teve sustentabilidade.

Mediante a avaliação dessa realidade, apontou-se a necessidade de uma mudança organizacional que contemplasse a integração efetiva das atividades de vigilância, laboratório de saúde pública e controle de doenças, em uma estrutura com autonomia administrativa, orçamentária e financeira. Assim, o Governo do Estado do Amazonas, pela Lei nº. 2.895, de 03 de junho de 2004, instituiu a Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas (FVS/AM), com a finalidade de promoção e proteção à saúde, mediante ações de vigilância epidemiológica, sanitária, ambiental e controle de doenças, incluindo educação, capacitação e pesquisa, com vistas à melhoria da qualidade de vida da população amazonense.

O Amazonas tem, portanto, evoluído satisfatoriamente no controle das endemias regionais, estimulando a descentralização das ações para os municípios, investindo seus recursos seriamente nos programas estabelecidos e incentivando o incremento da capacidade diagnóstica laboratorial regional.

1.1.6 As deficiências do modelo de vigilância por agravos de notificação

A vigilância globalizada e efetiva representa arma crucial para o controle das doenças emergentes e re-emergentes.

Os efeitos da globalização da economia e seu desdobramento nas relações humanas, o impacto da ação dos seres humanos sobre o meio ambiente, os surtos de eventos inusitados, a exposição a agentes químicos e físicos, as epidemias com diversos graus de abrangência, o aumento na incidência de resistência aos medicamentos e as novas técnicas de produção de bens e serviços revelam, na maioria das vezes, as deficiências e limitações de um sistema de VE rotineiro, fundamentalmente baseado na notificação passiva.³¹

O sistema convencional de vigilância funciona a partir do recebimento periódico (diário, semanal ou mensal) de relatórios provenientes de unidades de saúde, que acumulam e interpretam as notificações relativas a determinados agravos. Este processo pode demandar vários dias, o que pode significar uma capacidade de resposta retardada e inefetiva diante da ocorrência de surtos ou epidemias.³² Além disso, requer do profissional notificador, em geral o médico-assistencial assoberbado de atividades, a

precisa suspeição do agravo a ser informado e o preenchimento de uma ficha de investigação com inúmeros itens, o que, também, demanda tempo. Na maior parte das vezes, os casos notificados são os clinicamente mais exuberantes e, conseqüentemente, mais graves, o que descaracteriza o processo de “vigilância”.

O fenômeno do *iceberg* nas doenças infecciosas (Figura 1), exemplifica a complexidade de se identificarem os agravos cujos sinais e sintomas clínicos são pouco exuberantes ou mesmo ausentes. Assim, as definições de caso para os agravos sob vigilância tendem a priorizar as manifestações clínicas mais freqüentes, muitas vezes deixando de lado as apresentações não-usuais. Isto acarreta o desconhecimento da amplitude do espectro clínico das doenças em monitoramento, dificultando o planejamento e execução das ações de controle e viesando as estimativas de gravidade.⁸

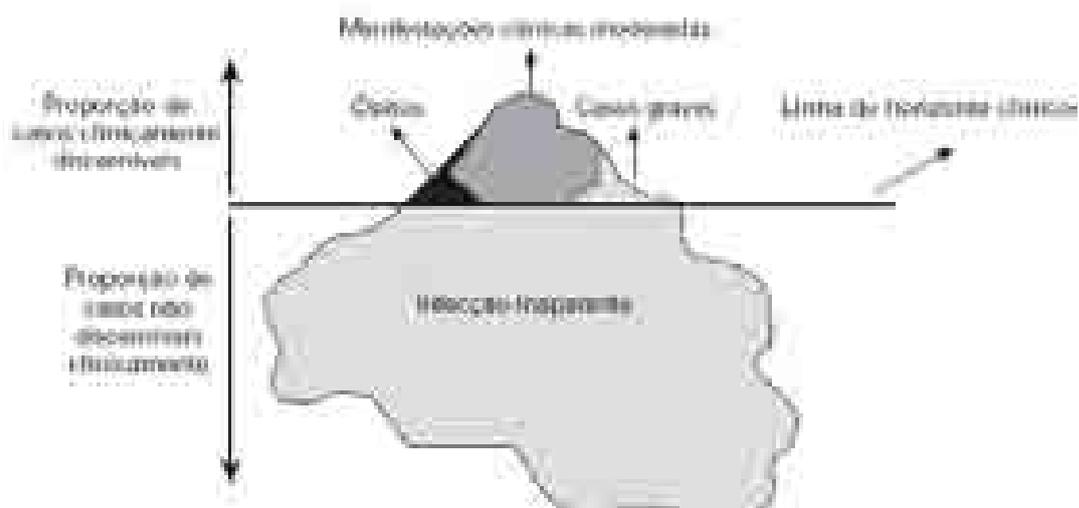


Figura 1: Fenômeno do *iceberg* nas doenças infecciosas (reproduzida de Waldman, 1998⁸)

Deste modo, o modelo fragmentado tende à sub-notificação dos agravos de interesse, preenchimento inadequado das fichas de notificação e à percepção equivocada das reais condições de saúde pública, sendo pouco oportuno e pouco sensível para a detecção precoce de surtos de doenças infecciosas.³³

Embora a lista das doenças de notificação nacional compulsória seja periodicamente revista, não se tem avaliado o papel desta atividade, sua utilidade real, sua efetividade e eficiência na monitorização dos diversos agravos elencados.⁷ A não-inclusão ou a exclusão de determinados agravos da lista de notificação compromete o conhecimento da doença, uma vez que só se realizam ações de VE sobre os agravos presentes na lista.

Constitui um erro grave considerar que a inclusão de um determinado agravo na lista de notificação compulsória é suficiente para que se estabeleça uma adequada vigilância desta condição. Os profissionais de saúde necessitam de uma definição de caso precisa para identificar e informar um agravo específico. Isto é primordial e comprovadamente efetivo para a determinação da incidência e para a adoção de medidas de controle. No entanto, em grande parte da América Latina, os sistemas de notificação implantados oferecem pouco ou nenhum retorno da informação aos notificadores, demonstrando a ausência de monitoramento/análise dos dados e de adoção de medidas preventivas.³²

A abordagem sindrômica surge, dentro deste contexto, com o objetivo inicial de orientar a conduta clínica, diagnóstica e terapêutica diante de doenças cujos sinais e sintomas parecem indistinguíveis *a priori* e requerem

o apoio de uma rede de laboratórios para o diagnóstico preciso e de informação capacitada.³⁴⁻³⁷

Sem dúvida, a identificação precoce de uma síndrome clínica, e não do agravo específico, facilita sobremaneira o papel do profissional de saúde e agiliza o processo de informação.

1.1.7 Modelos bem-sucedidos de abordagem sindrômica

A abordagem sindrômica das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), provavelmente uma das iniciativas pioneiras, representou um grande avanço no controle destas enfermidades. Por ser um método bastante prático, permite que o profissional de saúde, por meio de algoritmos, diagnostique e trate o paciente com base na história clínica e no exame físico, sem ter que aguardar resultados de exames laboratoriais, economizando tempo e recursos financeiros. Ao mesmo tempo em que propiciou a padronização da conduta terapêutica, incentivou a suspeição e detecção precoces da infecção pelo HIV, mediante a oferta sistemática de testagem para esta última enfermidade, a todos os portadores de DST's.³⁸

Com vistas à eliminação do sarampo, a abordagem sindrômica das doenças febris exantemáticas agudas tem experimentado grande êxito em todo o mundo, determinando melhoria progressiva da cobertura vacinal e redução da letalidade estimada em mais de 50%, com perspectiva de redução em 90% até 2010.³⁹ Adicionalmente, a testagem sorológica sistemática de pacientes febris com exantema tem permitido o incremento do diagnóstico de dengue, rubéola e parvovirose.^{40, 41}

A abordagem sindrômica das paralisias flácidas agudas em menores de 15 anos, com o objetivo de promover a erradicação da poliomielite, tem proporcionado o aumento significativo da sensibilidade na vigilância deste agravo, além do monitoramento da circulação de vírus selvagem e do espectro clínico desta doença em todo o mundo.⁴²

De modo semelhante, a abordagem da síndrome respiratória aguda com o monitoramento laboratorial das cepas circulantes de influenza em diversas regiões, tem auxiliado na produção de vacinas mais efetivas e, conseqüentemente, na redução de doença grave e óbitos, sobretudo em idosos.⁴³ Por outro lado, a vigilância clínica e laboratorial permanente tem possibilitado o reconhecimento relativamente rápido de cepas virais mutantes e o planejamento antecipado de estratégias emergenciais de contenção e assistência diante de uma nova pandemia.⁴⁴

1.2 A VIGILÂNCIA SINDRÔMICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

1.2.1 Conceito

Entende-se por **vigilância sindrômica (VS)** a coleta sistemática, análise, interpretação e aplicação de indicadores que permitam a detecção de doenças ou surtos, antes que sejam reconhecidos pelo sistema de vigilância convencional. Estes indicadores são expressões inespecíficas do agravo em observação, que ocorreriam antes do diagnóstico ser realizado pelos métodos de rotina e incluem desde informações como absenteísmo ao trabalho/escola, compra de medicamentos específicos, requisições de um exame laboratorial, até o surgimento de determinados sinais e sintomas.⁴⁵

A grande vantagem da VS é o tempo que se ganha para o desencadeamento das medidas de prevenção e controle em saúde pública. A VS, portanto, não promove necessariamente o diagnóstico precoce de uma determinada doença, mas a possibilidade de se mobilizar a investigação epidemiológica e a resposta, antes mesmo que o surto seja confirmado.⁴⁶

Em contrapartida, este modelo requer uma forte estrutura de diagnóstico laboratorial, recursos humanos bem qualificados e uma rede de informações tecnologicamente atualizada e abrangente, a fim de que as medidas de prevenção e controle sejam oportunamente desencadeadas. Também neste sistema, o fenômeno do *iceberg*, descrito anteriormente, pode comprometer a identificação de agravos sem expressão clínica significativa. Porém, a combinação entre definições de caso mais abrangentes e avaliação de outras fontes de informação (absenteísmo ao trabalho, medicamentos mais vendidos, exames solicitados, entre outros) tende a facilitar o monitoramento dos agravos de interesse.

Heffernan e cols. afirmam que a VS atua essencialmente como um “detector de fumaça”, necessitando de pronta investigação e resposta a fim de se obter o reconhecimento rápido de um surto, e deve funcionar, portanto, como adjuvante da VE tradicional e não como seu substituto.⁴⁷

Da mesma forma, Stoto defende que o grande benefício da implantação de estratégias de vigilância sindrômica depende, em última análise, da habilidade que estes sistemas terão em se integrar ao universo da saúde pública.⁴⁵

1.2.2 Histórico e definição das síndromes de interesse

A vigilância sindrômica foi um instrumento originalmente desenvolvido para a detecção precoce da disseminação de agentes biológicos com capacidade de destruição em massa ou rápida propagação.⁴⁸

O alcance deste sistema, entretanto, mostrou ser mais amplo do que o complexo manejo de atentados bioterroristas. A VS é capaz de auxiliar na definição do tamanho, abrangência e tempo de instalação de um surto após sua detecção.⁴⁹

No entanto, não se trata de um conceito novo. Durante reunião realizada em Goiânia, em 1996, para o aprimoramento da vigilância de doenças emergentes e re-emergentes, com representantes da OPAS, sugeriu-se a implantação de sistemas de vigilância baseados na identificação de síndromes para a detecção de casos de doenças emergentes e re-emergentes, seguidos da confirmação laboratorial.³²

Em 1996, em Toronto, recomenda-se, pela primeira vez, que os países-membros desenvolvam um plano de vigilância regionalizado e definam suas prioridades (síndromes, doenças, agentes infecciosos), seus indicadores de avaliação e as medidas de controle a serem adotadas, bem como o estabelecimento de uma rede de laboratórios capaz de dar suporte às investigações. Ainda nesta reunião, decide-se pelo incentivo ao desenvolvimento de um sistema de vigilância de doenças emergentes na região Amazônica, com possibilidades de expansão para o Cone Sul.³⁵

No ano seguinte, no Rio de Janeiro, a OPAS assume o compromisso de promover um sistema de vigilância com objetivos e fluxos de informação

bem definidos, incluindo a abordagem sindrômica como instrumento para se aumentar a sensibilidade e melhorar a capacidade de resposta às mudanças no comportamento de determinadas doenças, mantendo o sistema de vigilância convencional.³²

Dessa necessidade em se expandir a VE de doenças emergentes e re-emergentes além das fronteiras, e da semelhança não apenas sócio-cultural ou geográfica, mas também da prevalência similar de doenças na região Amazônica, reuniram-se em Manaus, em fevereiro de 1998, com o patrocínio da OPAS, representantes de instituições brasileiras, bolivianas, colombianas, peruanas e venezuelanas, a fim de se ampliar e integrar a rede de vigilância de doenças infecciosas existentes, estabelecer um comitê regional para a vigilância de doenças infecciosas emergentes e desenvolver rotinas para interligar a vigilância e os serviços de diagnóstico de referência.^{36, 50}

O Plano de Ação Manaus, como ficou conhecido, aponta cinco síndromes prioritárias para serem incluídas no programa de vigilância proposto:

- Síndrome febril indiferenciada;
- Síndrome febril hemorrágica;
- Síndrome febril icterica;
- Síndrome de angústia respiratória aguda; e
- Síndrome de morte súbita inexplicada.

No terceiro encontro da Rede de Vigilância de Doenças Infecciosas Emergentes da Amazônia e do Cone Sul (Atlanta, em julho de 2000),

recomenda-se que as definições de síndromes e algoritmos deveriam ser adaptadas às características epidemiológicas de cada área de trabalho; os algoritmos deveriam considerar a capacidade dos laboratórios envolvidos, sendo realizados testes em apenas um percentual de casos (sistema de amostragem); e que a vigilância da síndrome febril indiferenciada, por ser bastante custosa, deveria ser excluída.⁵¹

Assim, demonstrava-se a importância ímpar do conhecimento das doenças mais prevalentes na Região Amazônica, fundamentando, deste modo, a criação de um sistema de vigilância racional.

1.2.3 Modelos implantados de vigilância sindrômica

A incorporação da abordagem sindrômica no sistema de VE vem acontecendo gradativamente, na medida em que se observa a efetividade deste modelo na identificação precoce dos potenciais agravos em saúde pública e investigação dos casos suspeitos. Este processo já se encontra em desenvolvimento em vários países.

Nos EUA, o CDC vem desenvolvendo, desde 1998, novas estratégias para a vigilância das doenças emergentes e o reconhecimento precoce de surtos e epidemias, incluindo-se o monitoramento da encefalite pelo vírus do oeste do Nilo⁵², o estudo de óbitos inexplicados⁵³ e a vigilância das doenças febris ictericas e exantemáticas na fronteira com o México⁵⁴.

Após o atentado em setembro de 2001, a VS ganhou ainda mais destaque neste país, sendo rapidamente difundida para o reconhecimento de síndromes (respiratória, exantemática, gastrintestinal, neurológica e

sepsis) associadas a acidentes com potenciais armas biológicas. No entanto, esta experiência revelou a necessidade de maior intimidade com o sistema e planejamento racional, especificamente em relação ao treinamento de recursos humanos, à entrada de dados, à seleção das unidades-sentinela e à dependência de exames laboratoriais demorados para a confirmação dos agravos clinicamente identificados.⁵⁵

No Quênia, o reconhecimento da febre amarela como grande responsável pelas febres hemorrágicas agudas, no período de 1993 a 1995, contribuiu para a reprogramação das ações de saúde naquela região.⁵⁶

Na América Latina, alguns esforços vêm acontecendo no âmbito da vigilância sindrômica: a monitoração das doenças febris íctero-hemorrágicas agudas no Peru⁵⁷ e na Venezuela⁵⁸; a monitoração das doenças respiratórias e da síndrome febril aguda na Argentina⁵⁹; a monitoração da síndrome hemolítico-urêmica no Chile⁶⁰; a vigilância sentinela da síndrome febril aguda na Bolívia⁶¹, entre outras.

No Brasil, a VE convencional e a vigilância sindrômica vêm evoluindo favoravelmente com o incentivo do Ministério da Saúde à descentralização das ações de controle das doenças infecciosas e à implantação do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, capacitado para o diagnóstico das principais endemias e monitoração das doenças emergentes e re-emergentes. Além disso, crescem cada vez mais, no país, institutos e centros de pesquisa de renome internacional, com capacidade diagnóstica modernizada, voltados para a elucidação das suas principais endemias.

No Estado do Paraná, vigilância das hepatites virais agudas vem sendo realizada desde 1993. A grande maioria dos casos febris ictericos era confirmada como hepatite, porém 20% ainda ficava sem diagnóstico etiológico e, por isso, optou-se pela implantação da vigilância da síndrome febril íctero-hemorrágica aguda (SFIHA), em 2000. Concomitantemente à vigilância sindrômica, realiza-se a vigilância de epizootias e a vigilância entomológica, além da intensificação da cobertura vacinal contra a febre amarela nas áreas de transição. Como resultado preliminar, observou-se a permanência das hepatites virais como o agravo mais frequentemente associado à SFIA (70 a 80% dos casos ictericos), porém com alguma melhora no diagnóstico laboratorial de leptospirose em soros previamente testados para hepatites. Nenhum caso de febre amarela ou evento adverso à vacina anti-amarílica havia sido identificado até 2005.⁶²

No mesmo período, o município de Campinas desenvolve sua proposta de vigilância de SFIHA, objetivando melhorar a sensibilidade e a oportunidade no reconhecimento e monitoramento de doenças como riquetsiose, leptospirose, hepatite viral, dengue, meningite bacteriana, hantavirose, febre tifóide, febre amarela, malária, arenavirose e febre purpúrica brasileira.⁶³ Até o momento, não há dados publicados sobre esta experiência.

A Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM), sediada em Manaus, a capital do Estado do Amazonas, iniciou, em 1997, a abordagem da síndrome febril aguda indiferenciada (SFA), oportunizando o diagnóstico parasitológico da malária, a principal doença febril da região, e, conseqüentemente, possibilitando o tratamento precoce, a diminuição da

letalidade e a interrupção da cadeia de transmissão da doença a partir do tratamento dos infectados.^{64, 65}

A implementação da abordagem sindrômica das doenças exantemáticas, com vistas ao controle do sarampo, nesta mesma instituição, possibilitou a identificação precoce dos primeiros casos autóctones de dengue na região em 1998, e a descrição de casos de parvovirose humana neste mesmo ano.^{41, 66}

É consenso na literatura que, apesar de ser uma estratégia bastante promissora para aplicação em saúde pública, a VS implica investimentos vultuosos e ainda requer estudos para avaliar sua real efetividade, equivalência ou superioridade em relação ao método convencional.^{45, 46, 49, 67, 68}

1.3 AS PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS NA AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA

O comportamento das doenças infecciosas que se apresentam como uma síndrome febril aguda, no que diz respeito à incidência, apresentação clínica, recursos diagnósticos, opções terapêuticas, letalidade e medidas de controle, pode variar significativamente conforme a etiologia.

A intensa migração de pessoas do interior para os grandes municípios do Estado do Amazonas, geralmente próximos a Manaus, bem como o crescimento não-planejado da periferia desta cidade, têm piorado as condições sanitárias regionais. Ao mesmo tempo em que estes indivíduos destroem áreas de floresta primária para construir suas habitações,

necessitam armazenar água para o consumo, criando ambientes favoráveis à transmissão de malária, febre amarela e dengue, por exemplo.

Assim, a ocorrência de duas ou mais infecções simultâneas não é rara, e a apresentação clínica destes quadros pode ser bastante desafiadora, da mesma forma que as possibilidades terapêuticas e a evolução do paciente co-infectado podem ser bastante complexas, conforme relatado em diversos trabalhos.⁶⁹⁻⁷³

Uma série histórica dos casos notificados de doenças febris agudas na FMT-AM e no Estado do Amazonas é apresentada nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1

Série histórica de casos de doenças febris agudas notificados
pela FMT-AM, Manaus-AM, entre 1998 e 2005

Doenças	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Dengue	10.785	3558	4734	9223	1359	2026	347	657	32.689
FHD ⁽¹⁾	0	0	0	51	0	48	4	4	107
Febre amarela	3	4	1	1	2	0	2	1	14
Outras arboviroses	3033	965	86	-	-	-	-	-	4084
Febre tifóide	56	48	87	29	25	16	44	33	147
Hantavirose	-	-	-	-	-	-	3	1	4
Hepatite viral aguda	804	581	842	481	801	5	590	120	4224
Outras hepatites	244	257	234	174	206	121	36	0	1272
Leptospirose	13	25	35	24	23	26	32	25	203
Malária	10.854	19.967	12.266	4315	8871	30.017	27.169	31.243	144.702
Total	25.792	25.405	18.285	14.298	11.287	32.259	28.227	32.084	187.637

Fonte: Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública / FMT-AM

(1) Febre hemorrágica do dengue

Tabela 2

Série histórica de casos de doenças febris agudas notificados pelo Estado do Amazonas, entre 1998 e 2005

Doenças	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Dengue	13.894	5548	6411	19.867	3035	4807	1232	1353	56.147
FHD ⁽¹⁾	0	0	0	53	0	52	5	4	114
Febre amarela	3	5	1	3	6	0	3	2	23
Febre tifóide	142	132	324	202	83	39	77	52	1.051
Hantavirose	-	-	-	-	-	-	3	1	4
Hepatite viral aguda	-	81	204	810	1037	831	3100	1176	7.239
Leptospirose	14	22	30	27	21	25	33	40	212
Malária	114.748	167.722	96.026	48.385	70.223	140.882	147.349	220.880	1.006.215
Total	128.801	173.510	102.996	69.347	74.405	146.636	151.802	223.508	1.071.005

Fonte: Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

(1) Febre hemorrágica do dengue

Chama-nos a atenção alguns aspectos importantes:

1. A FMT-AM tem uma grande representatividade entre os casos notificados em todo o Amazonas, especialmente dengue (58,2% dos casos), febre amarela (60,8% dos casos) e leptospirose (61,3% dos casos);
2. Apesar de se ter registro de casos de dengue e a co-circulação de DEN-1 e DEN-2 desde 1998, até o final de 2000 não havia sido identificado casos de febre hemorrágica do dengue (FHD);
3. Apesar da descrição de alta prevalência de anticorpos contra hantavírus na população de Manaus em inquérito sorológico realizado em 1992⁷⁴ e do relato esporádico de casos de síndrome

cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) no vizinho estado do Pará, até 2003 o Amazonas era uma região completamente silenciosa para esta enfermidade;

4. Até o ano 2000, cerca de 17,0% dos casos de arbovirose e 24,0% dos casos de hepatite aguda permanecia sem diagnóstico definitivo na FMT-AM.

Analisando estes dados, foram selecionadas as seis doenças julgadas de maior importância para a Região Amazônica, baseando-se na dimensão, gravidade, letalidade e vulnerabilidade, ressaltando-se a seguir os aspectos mais relevantes para a compreensão destas enfermidades no contexto amazônico.

1.3.1 Malária

A malária é ainda um dos mais graves problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, incidindo em mais de 40% da população distribuída em mais de 100 países e territórios. Sua estimativa é de 300 a 500 milhões de novos casos a cada ano, sendo que um milhão destes resultam em mortes.⁷⁵

Concentra-se principalmente nas regiões tropicais da África, Ásia e América do Sul.⁷⁶

No Brasil, aproximadamente 99% dos casos se concentram na Região Amazônica (Amazônia Legal), com as infecções pelo *Plasmodium vivax* variando entre 82 e 75% dos casos.⁷⁵

Apesar do aumento gradual do número de casos de malária, o número de mortes tem diminuído, principalmente por conta da melhor assistência prestada aos doentes com síndrome febril, que dispõem hoje do exame da gota espessa de sangue, mesmo em localidades com menos recursos (aproximadamente 14.000 unidades notificadoras e mais de 37.000 agentes notificantes, na Amazônia Legal).⁷⁵

A infecção malárica é a principal doença febril aguda na Região Amazônica. A apresentação clínica predominante é a de uma síndrome febril aguda indiferenciada, podendo ser confundida com uma variedade de doenças infecciosas. A presença de icterícia, sangramentos e comprometimento renal ou pulmonar são eventos raros, em geral relacionados ao retardo diagnóstico.

Por este motivo, a realização sistemática da pesquisa de plasmódio pelo método da gota espessa de sangue é o ponto de partida da investigação de todo indivíduo febril nesta região.

Mais recentemente, tem-se discutido o uso de imunotestes (testes rápidos) para o diagnóstico de malária, o que facilitaria o diagnóstico em áreas de difícil acesso, sem energia elétrica, ou sem microscopistas habilitados para a leitura microscópica das lâminas. Apesar de terem desempenho semelhante ao teste da gota espessa de sangue, ainda são de custo elevado para a implantação na rotina.⁷⁷

1.3.2 Dengue

Estima-se que, a cada ano, ocorram entre 50 e 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo, acompanhados de aproximadamente 500.000 casos de FHD.⁷⁸

A proliferação dos potenciais criadouros de *Aedes aegypti*, resultantes do aumento abusivo da produção de materiais descartáveis, do destino impróprio do lixo e do precário abastecimento de água, assim como a rápida expansão do tráfego de pessoas entre as mais variadas regiões do mundo e descontinuidade das ações de prevenção e controle, são os principais determinantes da abrangência desta enfermidade nas áreas tropicais.⁷⁹

A letalidade mundial por FHD é de 5%, em média. No entanto, em países onde os profissionais de saúde são adequadamente treinados e dispõem de boas condições de trabalho, este percentual pode ser inferior a 1%, contrastando com países que informam até 40% de óbitos por FHD.⁸⁰

O reconhecimento dos sinais de alerta pelos familiares do paciente e profissionais de saúde é uma ferramenta importantíssima para a redução da letalidade por dengue grave⁸¹, assim como a padronização da assistência ao paciente e a organização dos serviços de saúde destinados a ele.^{82, 83}

A necessidade de se desenvolver uma estratégia de monitoramento mais eficiente, principalmente de vigilância laboratorial, é urgente para os grandes centros urbanos tropicais. Métodos mais modernos de diagnóstico são capazes de identificar mais precocemente os sorotipos virais em circulação e indicar a iminência de epidemias causadas por cepas sabidamente mais virulentas. Este sistema de alerta precoce (*early warning*

system) é considerado um alvo importante para o controle e prevenção de epidemias de dengue, reduzindo, conseqüentemente, o impacto desta doença sobre a economia e a saúde pública.⁸⁴

Os primeiros casos de dengue em Manaus foram registrados em 1998, dois anos após a identificação de focos de *Ae. aegypti*, representando a primeira grande epidemia de dengue no Amazonas (aproximadamente 14.000 casos), causada pelo DEN-1. Ao final deste mesmo ano, identifica-se a entrada do DEN-2 nesta região, mas, provavelmente, pela proximidade com a primeira epidemia, pelo fortalecimento das medidas de controle vetorial e pela redução de susceptíveis, não ocorreram novos surtos nos dois anos subseqüentes (Figura 2).⁸⁵

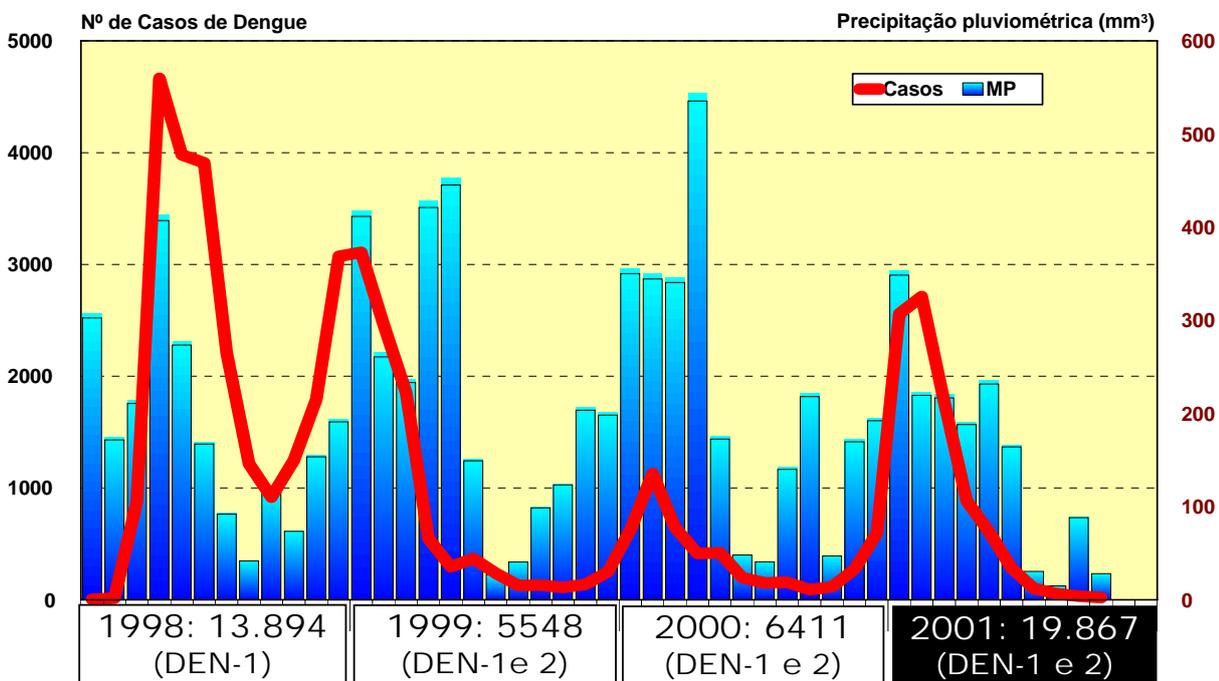


Figura 2: Distribuição mensal dos casos de dengue no Amazonas entre 1998 e 2001 (linha vermelha) e sua relação com a precipitação pluviométrica (barras azuis).

Dos 16.600 casos suspeitos de dengue, notificados pela FMT-AM em 1998, e encaminhados para confirmação sorológica, 65% foram confirmados como dengue, permanecendo o restante rotulado como “outras arboviroses”, que se somaram aos demais casos sem diagnóstico específico de arbovirose (Tabela 1).

1.3.3 Febre amarela

Anualmente, a África notifica cerca de 5000 casos de febre amarela à OMS, com letalidade em torno de 11%, enquanto que na América do Sul, ocorrem aproximadamente 300 casos por ano, com letalidade média de 48%. No entanto, acredita-se que a incidência real seja até 50 vezes maior que os dados oficiais.⁸⁶⁻⁸⁸

Estima-se que pelo menos 90% dos casos de febre amarela com expressão clínica sejam de formas oligossintomáticas, raramente diagnosticadas, e que somente 10% sejam de formas graves associadas com elevada letalidade.⁸⁹ A letalidade global da febre amarela situa-se entre 5 e 10%, percentual elevado se comparada ao dengue.^{90,91} A letalidade dos casos graves, porém, é ainda maior e, no Brasil, oscila entre 40%-100%. Na última década, o número anual de casos notificados no Brasil raramente excedeu 60 notificações, mas a letalidade mostrou-se elevada e a tendência tem sido de aumento do percentual de óbitos.⁹²

Na América do Sul, onde a maioria dos países adota a imunização obrigatória, a febre amarela representa um grande risco para os viajantes não-imunizados, principalmente aqueles praticantes do ecoturismo.⁹³

Durante os surtos torna-se relativamente fácil diagnosticar a febre amarela, pois a existência prévia de casos confirmados aumenta a suspeita clínica.⁹⁴ Assim, a abordagem sindrômica se impõe como estratégia para melhorar a detecção de formas leves e moderadas da doença, especialmente nas áreas endêmicas, onde a cobertura vacinal é suficientemente alta para bloquear a ocorrência de surtos.^{95, 96}

Entre 1998 e 2005, foram registrados 323 casos de febre amarela e 140 óbitos no Brasil, sendo 23 (7,1%) casos e 16 (11,4%) óbitos provenientes do Amazonas. Neste estado, a letalidade observada tem sido de 70%, em média.

1.3.4 Leptospirose

A leptospirose é uma zoonose de distribuição ubíqua, porém mais comum em regiões tropicais e subtropicais, onde os meses quentes e chuvosos favorecem a sua transmissão. Ocorre com maior frequência em áreas com condições sanitárias precárias e alta infestação de ratos, o que aumenta o contato das pessoas com a urina desses animais. A doença humana apresenta espectro clínico bastante amplo, variando desde formas subclínicas até uma síndrome de falência orgânica múltipla de alta letalidade – a síndrome de Weil.⁹⁷

A infecção humana pode ser adquirida durante exposições ocupacionais, recreativas, desportivas ou ainda após grandes desastres ambientais.⁹⁸ A ocupação é sabidamente um fator de risco para a aquisição desta enfermidade.⁹⁹

A letalidade global da leptospirose é estimada entre 5 e 10%. Estudos brasileiros demonstram que, entre os pacientes hospitalizados, o percentual de óbitos pode variar de 18 a 22%.¹⁰⁰

O diagnóstico específico da leptospirose representa um notório desafio aos profissionais de saúde das regiões tropicais, uma vez que diversas doenças infecciosas podem apresentar quadro clínico semelhante.¹⁰¹ Ademais, o retardo no diagnóstico etiológico comumente leva ao uso empírico de antimicrobianos diante da suspeita clínica de leptospirose, principalmente nos casos mais graves.¹⁰²

Entre os casos diagnosticados em regiões tropicais, chama atenção a apresentação de uma síndrome febril icterica, precocemente acompanhada de insuficiência renal aguda, a forma pulmonar grave e a síndrome de Weil.^{103, 104} O comprometimento renal e pulmonar tem sido apontado como preditor de maior gravidade em alguns estudos.¹⁰⁵

Apesar de representar apenas 1% dos casos de leptospirose notificados no Brasil, nos últimos cinco anos, o Amazonas contribui predominantemente com a notificação de casos de síndrome de Weil, não sendo registrada com frequência a forma anictérica.¹⁰⁶

1.3.5 Hepatites virais agudas

As hepatites virais têm representado historicamente uma importante causa de morbidade e mortalidade na Região Amazônica. Estima-se uma mortalidade de até 4 óbitos/100.000 habitantes por hepatite aguda nesta região.¹⁰⁷ A distribuição das hepatites virais na Amazônia é ampla e

irregular, com áreas de altíssima prevalência contrastando com áreas de baixa prevalência.^{108, 109}

Na região da Amazônia Ocidental Brasileira, especialmente no estado do Amazonas, e singularmente na calha do rio Purus, uma forma inusitada de hepatite fulminante tem sido descrita há mais de 60 anos. A **febre negra de Lábrea**, acometia principalmente os soldados da borracha, ou seringueiros, quase sempre imigrantes nordestinos, e seus familiares, chegando a dizimar famílias inteiras.¹¹⁰ A doença não acontecia apenas em Lábrea, havendo casos semelhantes em Boca do Acre, Canutama, Sena Madureira e Porto Velho, e ainda na região da África Central.¹¹¹ Acreditava-se em um agente viral desconhecido como causador da enfermidade, ou ainda na intoxicação alimentar por aflatoxinas, plantas da região, peixes e quelônios.¹¹²

A partir da realização de estudos soro-epidemiológicos sobre a prevalência de infecção pelos vírus B (VHB) e Delta (VHD) na Amazônia Ocidental, encontrou-se uma das maiores prevalências do mundo de infecção concomitante por estes vírus.^{113, 114} Assim, durante algum tempo, acreditou-se que a hepatite de Lábrea era resultado direto da co-infecção aguda pelo VHB+VHD, ou pela super-infecção pelo VHD em portadores crônicos do VHB, sendo esta idéia fortalecida por inúmeras descrições de casos clínicos semelhantes na Venezuela, Colômbia, Peru e África Central.

Todavia, em 1992, um novo estudo revelou a participação efetiva de outros vírus hepatotrópicos nesta entidade. Fonseca e cols. demonstraram que apenas 36,4% dos pacientes com a hepatite de Lábrea apresentava evidência sorológica de infecção aguda pelo VHD, enquanto a maioria

(63,6%) tinha evidência de infecção aguda pelo VHA, VHB ou VHC, como infecção isolada, concomitante ou superinfecção.¹¹⁵ Independentemente do agente viral envolvido nos quadros de hepatite fulminante, a patogenia poderia ser determinada por fatores genéticos, imunológicos ou mesmo pela idade dos indivíduos acometidos.^{116, 117}

Muitos casos de doença icterica aguda são clinicamente rotulados como “hepatite” na Amazônia, sem que a confirmação laboratorial seja realizada. Mesmo quando o paciente é hospitalizado em serviços de referência, perde-se por várias vezes a chance do diagnóstico etiológico, não apenas por se tratarem de quadros auto-limitados, mas principalmente por se direcionar o raciocínio clínico e a investigação laboratorial para uma única hipótese diagnóstica.

Dentro da demanda da FMT-AM, entre 1998 e 2000, dos 2962 casos notificados de hepatite aguda, 75,2% destes tiveram seu diagnóstico etiológico confirmado por exame sorológico para os vírus A ou B, enquanto 24,8% permaneceram sem diagnóstico (Tabela 1).

1.3.6 Febre tifóide

A febre tifóide é uma doença bacteriana transmissível associada às precárias condições sanitárias, de higiene pessoal e ambiental, sendo sua ocorrência freqüente sob a forma de surtos relacionados com água e/ou alimentos contaminados, cenário este mais comum nos países em desenvolvimento.

A estimativa real do impacto desta enfermidade nas regiões tropicais é difícil de se obter, uma vez que grande parte das infecções por salmonela é diagnosticada clinicamente, devido à falta de laboratórios de bacteriologia, e aproximadamente 90% dos casos sintomáticos é conduzida em regime ambulatorial. Ainda assim, acredita-se que, a cada ano, ocorram pelo menos 21 milhões de casos novos.¹¹⁸

A doença persiste de forma endêmica no Brasil, com superposição de surtos especialmente nas Regiões Norte e Nordeste.¹¹⁹ Em um estudo com 43 casos confirmados de febre tifóide no Instituto Emílio Ribas em São Paulo, entre 1994 e 2002, observou-se que o principal fator de risco para o adoecimento foi a realização de viagens para as regiões Norte e Nordeste do Brasil, confirmando a importância da contaminação da água e dos alimentos nestas regiões.¹²⁰

Na Amazônia, é particularmente relevante a ocorrência de surtos relacionados tanto ao período de vazante dos rios (pela maior concentração de bactérias em um menor volume de água), quanto ao período chuvoso e às viagens em embarcações (pelas precárias condições de higiene e, possivelmente, pela manipulação de alimentos por portadores-sadios).^{121, 122}

A síndrome febril indiferenciada parece ser a forma clínica mais freqüente desta infecção e estima-se que até 90% dos pacientes acometidos não seja diagnosticada, nem receba tratamento específico, mantendo o ciclo de transmissão fecal-oral.¹²³

1.4 ESTUDO RETROSPECTIVO DAS DOENÇAS FEBRIS ICTÉRICAS E/OU HEMORRÁGICAS AGUDAS NA FMT-AM

Em 2005, Ferreira realizou um estudo do tipo série de casos com revisão dos prontuários médicos de pacientes admitidos em regime de internação entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002 (aproximadamente 6.292 internações), na FMT-AM.¹²⁴

Utilizando uma frequência estimada (FE) de 20% e assumindo um erro máximo de 5%, calculou-se a quantidade de prontuários médicos a ser selecionada dentro da população de pacientes internados, chegando-se à amostra de 900 prontuários.

Foram recuperados 316 prontuários médicos e analisadas as seguintes variáveis: características individuais (gênero, idade, ocupação, procedência), exposições, deslocamentos, manifestações clínicas e achados laboratoriais.

A aplicação dos critérios definidores de caso de síndrome febril íctero-hemorrágica aguda (SFIHA), possibilitou a seleção de 63 prontuários, o que correspondeu a uma frequência de 19,9% de SFIHA entre os pacientes internados com quadros febris agudos.

A caracterização geral dos casos analisados demonstrou uma predominância de SFIHA entre pacientes do gênero masculino, na faixa etária de 1 a 20 anos (55,6%).

Os diagnósticos finais predominantes, responsáveis por 74,7% dos casos foram: meningococemia (30,2%), malária (15,0%), hepatite A (14,4%) e sepse (7,9%). Os casos sem diagnóstico específico compreenderam 20,6% do total (Tabela 3).

Este estudo exploratório permitiu uma visão geral do processo de raciocínio diagnóstico, num contexto em que ainda não havia sensibilização para a vigilância sindrômica, além de uma estimativa da demanda de doenças íctero-hemorrágicas nesta instituição, e da necessidade de incremento do diagnóstico etiológico.

Tabela 3

Diagnóstico final dos casos de SFIHA estudados retrospectivamente na FMT-AM (2000-2002)

Diagnóstico final	n	%
Meningococemia	19	30,2
Malária	10	15,0
Hepatite A	9	14,4
Sepse	5	7,9
Leptospirose	4	6,3
Dengue	1	1,6
Febre tifóide	1	1,6
Endocardite infecciosa	1	1,6
Casos inconclusivos	13	20,6
Total	63	100,0

SFIHA= síndrome febril íctero-hemorrágica aguda

2 JUSTIFICATIVA



“... E de lavar do límpido
a mágoa da mancha,
como o rio que leva,
e lava...”

*Chiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)*

O conhecimento da etiologia e da freqüência das principais endemias da Amazônia é de grande valor para a programação das ações de saúde na região. Dentro do espectro das doenças febris agudas, certamente devem haver patógenos que não são rotineiramente investigados pela carência de recursos e, também, pelo desconhecimento de sua existência e de sua importância epidemiológica para a região.

Como exemplo, existe uma taxa de letalidade bastante elevada para os casos notificados de febre amarela, e um número limitado de notificações de leptospirose, sempre com predominância de casos graves. Ainda não foram identificados casos de hantavirose nem de febres hemorrágicas por outros arbovírus no Estado do Amazonas, a despeito dos relatos freqüentes destas doenças no vizinho Estado do Pará, o que sugere a fragilidade do sistema de vigilância e informação vigente.

O estudo clínico e laboratorial dos casos de doença febril íctero-hemorrágica aguda, bem como a implantação da abordagem sindrômica acompanhada de um ordenamento das investigações laboratoriais buscando exaustivamente a definição etiológica, contribuirão para o melhor entendimento e controle das doenças infecciosas na Região Amazônica. Da mesma forma, o conhecimento da magnitude deste problema e das variáveis epidemiológicas envolvidas no processo de adoecimento, também contribuirão para o estabelecimento de ações prioritárias ao controle destas enfermidades.

A monitoração das doenças emergentes e re-emergentes, descritas nas Américas de forma crescente, torna-se imprescindível nas regiões de

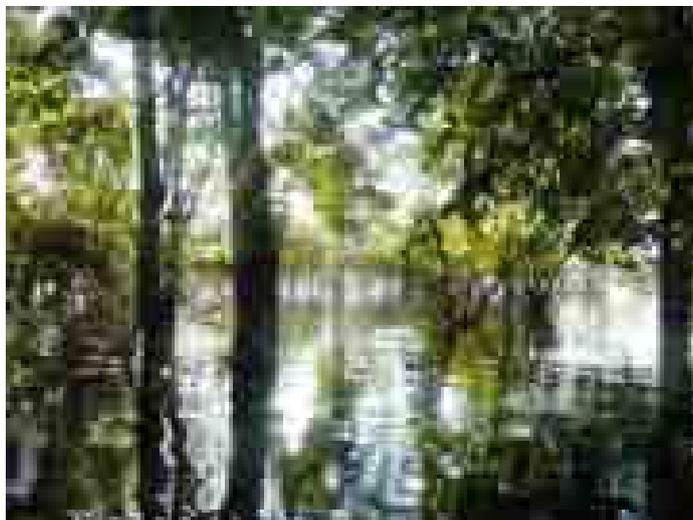
fronteira e seu sucesso repercute em medidas de controle efetivas no âmbito nacional e internacional. A comprovação da eficácia do novo sistema proposto em uma região tão heterogênea e com tantas dificuldades estruturais pode ser o alicerce para o aperfeiçoamento do sistema nacional de informação vigente e fortalecer o incentivo financeiro à rede nacional de laboratórios de referência para as doenças infecciosas.

A formação de fronteira com outros países e o processo migratório de êxodo rural, de tendência nacional, neste caso possível através das hidrovias, contando com embarcações que favorecem a disseminação de doenças, faz com que o processo de adoecimento na Amazônia se dê de forma ampla.

O controle de nossas doenças mais prevalentes só é possível quando conhecermos, de fato, os agentes infecciosos responsáveis por elas, podendo, assim, estruturar programas de controle específicos.

A abordagem sindrômica pode auxiliar no diagnóstico de doenças prevalentes na Região Amazônica, cuja notificação diminuta encontra provável explicação no registro apenas de casos de maior gravidade, não servindo, desta maneira, ao processo de vigilância epidemiológica, que necessita do conhecimento real do número de casos de uma doença para estruturar planos de ação.

3 OBJETIVO GERAL



“... Crescer para entregar
na distância calada
um poder de canção,
como o rio decifra
o segredo do chão...”

*Chiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)*

Descrever e analisar os modelos de abordagem sindrômica para doenças febris agudas, implantados em uma unidade terciária de saúde, na Amazônia Ocidental Brasileira, em três momentos epidemiológicos distintos.

4 PACIENTES E MÉTODOS



“... Se tempo é de descer,
reter o dom da força
sem deixar de seguir.
E até mesmo sumir
para, subterrâneo,
aprender a voltar
e cumprir, no seu curso,
o ofício de amar...”

Chiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)

4.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em Manaus, capital do Estado do Amazonas, o qual ocupa a maior parte da Amazônia Ocidental Brasileira. A cidade está situada à margem esquerda do Rio Negro, a 03° 07' de latitude S e 59° 57' de longitude W (Figura 3).

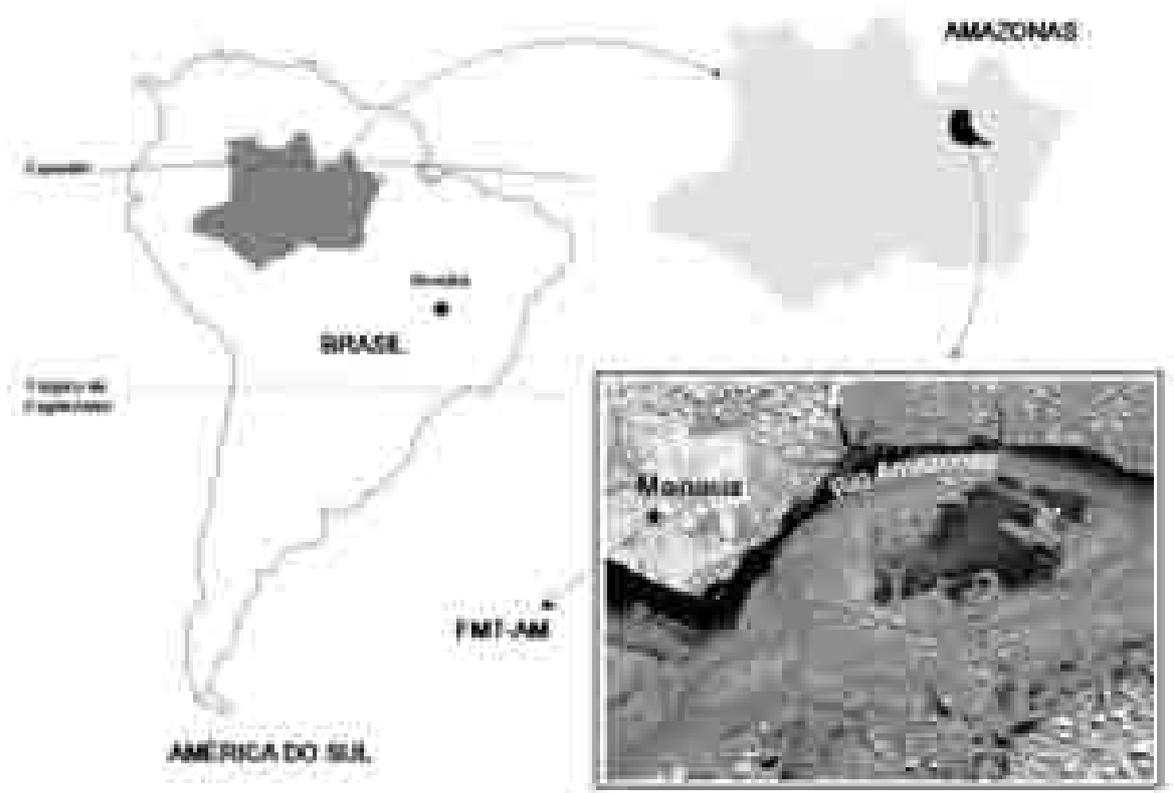


Figura 3: Localização geográfica do Estado do Amazonas e da Cidade de Manaus

O local de seleção dos pacientes foi a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM), localizada na zona centro-sul de Manaus. É uma instituição do Governo do Estado do Amazonas, criada em 1974, a partir do “Hospital de Moléstias Tropicais de Manaus”, e desenvolve atividades de assistência médica especializada, ensino e pesquisa em doenças infecciosas e parasitárias, compondo uma área total de 25.000m², sendo 18.000m² de área construída.

A FMT-AM possui um quadro funcional com 612 servidores, sendo 48 pesquisadores de nível superior (1 pós-doutor, 9 doutores, 18 mestres e 20 especialistas). A estrutura física é constituída pelas unidades administrativa, ambulatorial, de internação, laboratorial e a Diretoria de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias (DEPECEN).

Para as atividades de assistência médica, o complexo hospitalar Dr. Nelson Antunes abrange uma área de 4.800m², com capacidade para 120 leitos, subdivididos em seis setores: enfermaria pediátrica, enfermaria de adultos, pronto-atendimento, isolamento, unidade de alto risco e centro cirúrgico para procedimentos de pequeno porte. Conta, ainda, com serviços de apoio como: laboratório de análises clínicas, banco de sangue, endoscopia digestiva, eletrocardiografia e diagnóstico por imagem (radiografia e ultra-sonografia). A unidade ambulatorial possui 16 consultórios médicos, um de Odontologia e um de Psicologia.

A série histórica dos atendimentos realizados na FMT-AM, nos últimos cinco anos, é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4

Série histórica dos atendimentos realizados na FMT-AM, Manaus-AM, entre 2001 e 2005

Tipo de atendimento	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Ambulatorial	199.448	190.819	355.097	316.606	117.865	1.179.835
Emergencial	32.107	20.033	35.198	31.767	36.500	155.605
Internação	2130	2075	2536	1977	2019	10.737
Total	233.685	212.927	392.831	350.350	156.384	1.346.177

Fonte: Sub-gerência de Arquivo Médico, Estatísticas e Contas (FMT-AM)

No que diz respeito à formação de recursos humanos, a FMT-AM mantém as seguintes atividades:

- Mestrado e Doutorado em Doenças Tropicais e Infecciosas, em parceria com a Universidade do Estado do Amazonas (UEA);
- Mestrado em Patologia Tropical, em convênio com a Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
- Residência Médica em Infectologia;
- Curso de Aperfeiçoamento em Medicina Tropical, Prevenção e Controle de Endemias para profissionais de nível superior e médio, atuantes na capital e no interior do Estado do Amazonas, vinculados à SUSAM, à SVS e ao Ministério da Defesa do Brasil;
- Curso Internacional em Clínica das Doenças Tropicais, em convênio com o Instituto Walter Reed de Pesquisas do Exército dos EUA (WRAIR), Associação dos Médicos da Noruega e Instituto de Medicina Tropical de Berlim;
- Estágio em Doenças Tropicais para médicos-residentes em Clínica Médica, Pediatria e Dermatologia, de programas regionais, nacionais e internacionais;
- Internato obrigatório para os alunos do curso de Medicina, e participação como cenário de aprendizado prático nos cursos de Medicina, Enfermagem, Farmácia e Bioquímica, em convênio com UFAM, UEA e Centro Universitário Nilton Lins (UNL);

- Palestras em Medicina Tropical para militares das Forças Armadas Brasileiras, funcionários de empresas da iniciativa privada do pólo industrial de Manaus (PIM), organizações governamentais e não-governamentais.

O centro de ensino e pesquisa possui uma área construída de 4.000m² desenvolvendo atividades no âmbito da Medicina Tropical, em parceria com instituições nacionais e estrangeiras como: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Fundação Alfredo da Matta, Fundação Hemocentro do Amazonas (FHEMOAM), Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON), UEA, UFAM, Universidade de Brasília (UnB), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), WRAIR, OPAS, OMS, Universidade de Nova York (NYU), entre outras.

A Gerência de Virologia, onde este estudo foi centralizado, possui uma área física de 320m² com quatro salas destinadas aos pesquisadores e oito áreas destinadas a laboratórios, descritas a seguir:

- Três salas para métodos biomoleculares, onde são realizados o isolamento, amplificação e detecção da carga viral do HIV e VHB, equipadas com termocicladores, *freezer* -80°C, geladeiras e câmaras de fluxo laminar vertical;
- Um laboratório de citometria de fluxo para contagem de linfócitos T CD4+/CD8+, em amostras de sangue de pacientes portadores do HIV/Aids;
- Duas salas para métodos sorológicos, sendo uma destinada à realização do diagnóstico das hepatites virais, equipada com

leitores para microplacas de ELISA, lavadora e incubadoras (úmida e seca), geladeiras, *freezers* -20°C e -70°C ; e outra para o diagnóstico do dengue e febre amarela, equipada com leitora, lavadora e incubadora de microplacas de ELISA, *freezer* -70°C , geladeiras, *freezers* -20°C , centrífuga refrigerada e câmara de fluxo laminar vertical;

- Um laboratório de isolamento viral e de cultura de células para dengue, equipado com microscópios (imunofluorescência, invertido e óptico), ultra-centrífuga refrigerada com rotores para microplacas e microtubos, incubadora de CO_2 , estufa refrigerada, bomba de vácuo, botijas de nitrogênio líquido, câmaras de fluxo laminar vertical e geladeira;
- Um complexo de laboratórios com nível três de biossegurança (NB3) e um laboratório para pesquisa em animais, também com nível três de biossegurança (NBA3), construídos pela SVS/MS, com o objetivo de realizar diagnóstico, isolamento, caracterização molecular, produção de antígenos e de testes diagnósticos para o estudo de doenças febris agudas, encefalites virais e viroses emergentes. Estão equipados com câmaras de segurança biológica, *freezer* -80°C , autoclave horizontal, incubadoras de CO_2 , liofilizador, microscópio de imunofluorescência com câmera fotográfica e equipamentos para o diagnóstico sorológico.

A FMT-AM, pela qualidade dos seus serviços, tem o seu nome conhecido nacional e internacionalmente e, através de seus recursos humanos,

continua a perseguir sua consolidação como centro de referência em Medicina Tropical na Região Norte do país, principalmente na Amazônia Ocidental, além de convênios de cooperação técnico-científica com várias instituições nacionais e internacionais.

As linhas de pesquisas médicas desenvolvidas pelas várias gerências da FMT-AM têm sido historicamente importantes na contribuição para o conhecimento científico, inclusive com referência na literatura mundial. Muito se tem produzido a respeito das endemias tropicais, como malária, leishmaniose, hepatites virais e, mais recentemente, arboviroses e outras viroses emergentes.

Esta instituição, portanto, tem sido uma importante aliada do Ministério da Saúde e da SUSAM na padronização de condutas adotadas no diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças infecciosas no Brasil, especialmente na área da Medicina Tropical.

4.2 FASES, TIPOS E PERÍODOS DE ESTUDO

4.2.1 Fase A: Abordagem da síndrome febril hemorrágica aguda

Estudo retrospectivo, do tipo série de casos, em pacientes com síndrome febril hemorrágica aguda (SFHA), hospitalizados na FMT-AM, entre 1 de janeiro e 31 de março de 2001, durante a epidemia de dengue em Manaus;

4.2.2 Fase B: Abordagem da síndrome febril ictérica e/ou hemorrágica aguda

Estudo prospectivo, do tipo série de casos, em pacientes com síndrome febril ictérica aguda (SFIA), síndrome febril hemorrágica aguda (SFHA) e

síndrome febril íctero-hemorrágica aguda (SFIHA), hospitalizados na FMT-AM, entre 1 de outubro/2003 e 31 de janeiro/2005, período sem a detecção de surtos de doenças infecciosas;

4.2.3 Fase C: Vigilância do dengue a partir da abordagem da síndrome febril aguda

Estudo prospectivo, do tipo inquérito, em pacientes com síndrome febril aguda que procuraram assistência na FMT-AM, entre 21 e 25 de fevereiro/2005, durante a estação chuvosa, em período inter-epidêmico para dengue em Manaus.

4.3 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As atividades de investigação laboratorial em todas as fases do estudo aconteceram nos seguintes setores da FMT-AM: Laboratório de Análises Clínicas, Laboratório de Malária, Laboratório de Virologia, Laboratório de Bacteriologia e Laboratório de Parasitologia. Os exames sorológicos para leptospirose e hantavirose foram encaminhados ao Laboratório Central do Amazonas (LACEN-AM).

O direcionamento da investigação laboratorial seguiu as informações clínico-epidemiológicas e a hierarquia de hipóteses fornecidas pelo médico assistente, sem qualquer interferência da pesquisadora.

Os hemogramas foram realizados em aparelho automatizado PENTRA 120-Retic® da ABX Diagnostics®. Os exames bioquímicos foram realizados

em aparelho automatizado DIMENSION AR® da Dade Behring®, utilizando kits comerciais da mesma empresa.

Os métodos de diagnóstico específico, preconizados para cada uma das doenças em estudo, respeitaram o mesmo padrão do que é realizado rotineiramente nos laboratórios de saúde pública do país, conforme discriminado na figura 4.⁴

DOENÇA	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO
Dengue	MAC-ELISA, em pacientes com mais de 5 dias de doença Isolamento viral por cultivo em células C6/36 de <i>Aedes albopictus</i> , em pacientes com menos de cinco dias de doença
Febre amarela	MAC-ELISA, em pacientes com mais de 5 dias de doença Estudo histopatológico e imunohistoquímica do tecido hepático (biópsia <i>post mortem</i>)
Febre tifóide	Hemocultura (1ª semana) e coprocultura (2ª e 3ª semanas)
Hantavirose	ELISA IgM e IgG (amostras pareadas)
Hepatites virais	Anti-VHA IgM HBsAg e Anti-HBc total (se positivo, anti-HBc IgM e anti-VHD total) HBsAg, Anti-VHA IgM (se negativos, fazer VHC-RNA a partir da 2ª e 3ª semana)
Leptospirose	ELISA IgM, em pacientes com mais de 5 dias de doença
Malária	Gota espessa (método de Walker)
Meningococemia	Cultura (sangue, líquido e/ou escarificado de lesões petequiais) Bacterioscopia direta (gota espessa, líquido e/ou escarificado de lesões petequiais) Aglutinação em látex (líquor)
Sepse	Hemocultura

Figura 4: Métodos de diagnóstico específico empregados na abordagem sindrômica de doenças febris agudas

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em cada fase do estudo foi construído um banco de dados específico, utilizando-se o programa Microsoft Office Excel® (versão 2003) e, após consolidação, os dados foram exportados para o *software* Epi Info™ (CDC, versão 3.3.2, de 9 de fevereiro de 2005).

Utilizou-se o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para verificar se a população da qual a amostra procedia tinha distribuição normal. A distribuição foi considerada normal se $p > 0,05$.

Na análise de diferença entre frequências (variáveis categóricas), foram utilizados os testes não-paramétricos do Qui-quadrado e de Fisher. Na análise de diferenças entre médias (variáveis numéricas), em amostras de distribuição normal, utilizaram-se o teste *t* de Student e a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey. Nas amostras sem distribuição normal, utilizaram-se os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

A estimativa da força de associação foi calculada através da *odds ratio* (OR) e do respectivo intervalo de confiança (IC_{95%}), tanto nas análises univariadas quanto na multivariada, demonstrando-se, nesta última, a OR e o IC_{95%} devidamente ajustados.

Na análise de correlação entre variáveis de distribuição normal foi utilizado o coeficiente de Pearson.

Para todos os testes acima citados, a significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Para a avaliação dos critérios diagnósticos de extravasamento capilar na FHD, foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada critério e de possíveis combinações.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa aderiu às normas de Boas Práticas Clínicas ¹²⁵, aos princípios éticos da Declaração de Helsinki¹²⁶ e às diretrizes da Resolução Nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde.¹²⁷

O protocolo das fases B e C (Processo Nº 1110/2001) foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM e aprovado em 12 de junho de 2001 (Anexo A). Os pacientes foram avaliados e solicitados a participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido pós-informação (Anexo B).

O protocolo da fase A (Processo Nº 2125/2005) foi submetido à apreciação do mesmo CEP e aprovado em 28 de setembro de 2005. Por se tratar de uma análise retrospectiva do sistema de vigilância sindrômica implantado em 2001, foi obtida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido pós-informação (Anexo C).

Todos os pacientes foram tratados segundo o Manual de Rotinas da FMT-AM¹²⁸, sem qualquer interferência da pesquisadora.

Quando indicadas, as medidas de quimioprofilaxia dos contactantes foram instituídas pelo NHE da FMT-AM, bem como as atividades de

investigação epidemiológica, controle e busca ativa para o fechamento dos casos.

As amostras biológicas coletadas dos pacientes foram destinadas única e exclusivamente à elucidação etiológica de cada caso.

5 FASE A: ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL HEMORRÁGICA AGUDA (VSFHA)



“...Como um rio, aceitar
essas súbitas ondas
de águas impuras
que afloram a escondida
verdade nas funduras...”

Chiago de Mello, 1926-

Como um rio (1981)

5.1 FASE A: OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o modelo de vigilância sindrômica implantado durante epidemia de dengue em Manaus;
- Detectar formas potencialmente graves de dengue;
- Descrever os principais aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da doença febril hemorrágica aguda, neste contexto;
- Avaliar os critérios diagnósticos de extravasamento capilar no dengue.

5.2 FASE A: PACIENTES E MÉTODOS

5.2.1 Definição de termos

Dengue clássico (DC):¹²⁹ paciente com quadro febril agudo inferior a sete dias de duração com pelo menos dois dos seguintes achados: cefaléia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, exantema ou sangramentos; confirmado por exame específico (teste sorológico ou isolamento viral);

Derrame cavitário:¹²⁹ extravasamento de líquido para as cavidades naturais (pleural, pericárdica ou peritoneal), identificado a partir do exame físico e confirmado por exame de imagem (radiografia de tórax ou ultrasonografia de abdômen);

Febre hemorrágica do dengue (FHD):¹²⁹ pacientes com os sintomas de DC, mas que preenchem obrigatoriamente todos os seguintes critérios: febre, manifestações hemorrágicas, plaquetimetria $\leq 100.000/\mu\text{L}$, sinal de extravasamento capilar (hemoconcentração ou hipoalbuminemia ou derrame cavitário) e confirmação laboratorial (teste sorológico ou isolamento viral).

A FHD, por sua vez, pode ainda ser classificada em:

a) Grau I – Febre acompanhada de plaquetimetria $\leq 100.000/\mu\text{L}$, sinal de extravasamento capilar e ausência de manifestação hemorrágica espontânea. A única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva ou sangramento no local de punção venosa;

b) Grau II – Febre acompanhada de plaquetimetria $\leq 100.000/\mu\text{L}$, sinal de extravasamento capilar e manifestações hemorrágicas;

c) Grau III – Febre acompanhada de plaquetimetria $\leq 100.000/\mu\text{L}$, sinal de extravasamento capilar, manifestações hemorrágicas espontâneas e colapso circulatório. Surgem, subitamente, sinais de insuficiência circulatória tais como: pulso rápido e fraco, diminuição da tensão arterial em 20mmHg ou menos, hipotensão, pele pegajosa e fria, inquietação;

d) Grau IV – Choque profundo com tensão arterial e pulsos imperceptíveis. Também denominada **Síndrome do choque por dengue (SCD)**;

Hemoconcentração:¹²⁹ elevação do hematócrito em 20% do valor estimado para gênero e faixa etária, ou queda do hematócrito inicial em 20% após fluidoterapia adequada;

Hemoconcentração provável:¹²⁹ qualquer elevação do hematócrito acima da média estipulada para gênero e faixa etária, ou seja, crianças >38%, mulheres >40% e homens >45%;

Hipoalbuminemia:¹³⁰ dosagem de albumina sérica inferior a 2,8g/dL, pelo método fotométrico automatizado;

Hipotensão arterial:¹²⁹ considerada quando a tensão arterial sistólica (TAS) foi menor que 90mmHg em adultos (>12 anos de idade), ou menor que 87mmHg nos lactentes abaixo de 1 ano, ou ainda menor que [(idade x 2)+90]mmHg, para crianças entre 1 e 12 anos de idade, utilizando-se de manguitos apropriados para crianças;

Manifestações atípicas ou Dengue com complicações (DCC):¹²⁹ apresentações pouco comuns de dengue como púrpura trombocitopênica idiopática, hepatite aguda (elevação das aminotransferases acima de 500

U/L), encefalite, síndrome de Guillain-Barré, miocardite, parotidite ou rabdomiólise por dengue.

Manifestação hemorrágica:¹²⁹ prova do laço positiva (manifestação hemorrágica induzida) e/ou sangramentos espontâneos (petéquia, equimose, gengivorragia, epistaxe, hemoptise, metrorragia, hematúria, hematêmese, melena ou hematoquezia);

Plaquetopenia:¹³¹ contagem de plaquetas (plaquetimetria) inferior a 150.000/ μ L, pelo método automatizado; para análise dos casos a plaquetimetria foi categorizada em **leve** (entre 101.000/ μ L e 150.000/ μ L), **moderada** (entre 100.000/ μ L e 50.000/ μ L) e **grave** (<50.000/ μ L);

Prova do laço:¹²⁹ prova semiológica realizada com o esfigmomanômetro para avaliação da fragilidade vascular e tendência hemorrágica em indivíduos sem sangramentos espontâneos. Foi realizada da seguinte maneira: após a verificação da tensão arterial sistólica (TAS) e da tensão arterial diastólica (TAD) pelo método de Korotkoff, foi calculado o valor médio da tensão arterial $(TAS+TAD)/2$; o manguito foi novamente insuflado até o valor médio e assim mantido por três a cinco minutos nos adultos e até três minutos nas crianças; a prova foi considerada positiva quando houve o aparecimento de várias petéquias no membro submetido ao teste, no espaço de 2,5 cm²;

Sinais de alerta:¹²⁹ evidência clínica de dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, queda brusca da temperatura, sangramentos volumosos, lipotímia, hipotensão arterial, agitação ou letargia, que geralmente se manifestam no período de defervescência (entre o terceiro e quinto dia de doença);

Varição do hematócrito (Δ hematócrito):¹²⁹ diferença entre o hematócrito à admissão e imediatamente antes da alta, em função do primeiro, expressa em porcentagem;

5.2.2 Definição de caso

Síndrome febril hemorrágica aguda (SFHA): paciente hospitalizado na FMT-AM com relato de febre, mensurada ou não, de duração inferior a sete dias, e presença de manifestação hemorrágica, acompanhados de dois ou mais achados inespecíficos como cefaléia, mialgia, artralgia, dor retro-orbitária ou exantema, e pelo menos um dos seguintes achados: sinal de alerta, plaquetopenia, hemoconcentração ou choque.

5.2.3 Critérios de exclusão

- Diagnóstico parasitológico de malária;
- Diagnóstico específico de outra doença infecciosa que não dengue;
- Doença hematológica pré-existente;
- Diagnóstico clínico de dengue sem confirmação laboratorial

5.2.4 Capacitação dos profissionais de saúde

Os representantes das secretarias e unidades de saúde construíram um programa de capacitação para os profissionais de saúde da Cidade de Manaus, nos meses de novembro e dezembro de 2000.

Profissionais de nível superior (médicos, enfermeiros, bioquímicos, assistentes sociais e internos do curso de Medicina) e médio (auxiliares de enfermagem, técnicos de laboratório e técnicos em vigilância epidemiológica), da rede pública e privada, foram recrutados pelo Secretário de Estado da Saúde do Amazonas, para atenderem ao treinamento em assistência e diagnóstico dos casos suspeitos de dengue, ministrado por técnicos da FMT-AM e SUSAM.

Neste período, foram capacitados 550 profissionais de saúde, sendo 229 médicos, 134 enfermeiros, 27 assistentes sociais, 12 bioquímicos e 148 estudantes e profissionais de nível médio.

5.2.5 Protocolos de assistência clínica

Diante do aumento progressivo de casos suspeitos de dengue atendidos na FMT-AM a partir de novembro de 2000 e do acompanhamento dos índices de infestação por *Ae. aegypti*, na Cidade de Manaus, considerando ainda o início do período chuvoso e a co-circulação de dois sorotipos virais de dengue nesta região, a direção da FMT-AM reuniu representantes das secretarias de saúde e FUNASA-AM para a elaboração do Plano de Atenção ao Paciente com Dengue.

Foram desenvolvidos os protocolos de assistência clínica aos pacientes com suspeita de dengue destinados à rede pública e privada de serviços de saúde (Anexo D) e à unidade de referência para os casos potencialmente graves (Anexo E), baseados nos manuais de dengue do MS ¹³² e da OMS ¹³³, e na revisão da literatura científica disponível à época.

O fluxograma aplicado para a assistência (avaliação clínica, solicitação e interpretação de exames inespecíficos e o seguimento clínico) aos pacientes com suspeita de dengue é discriminado na Figura 5.

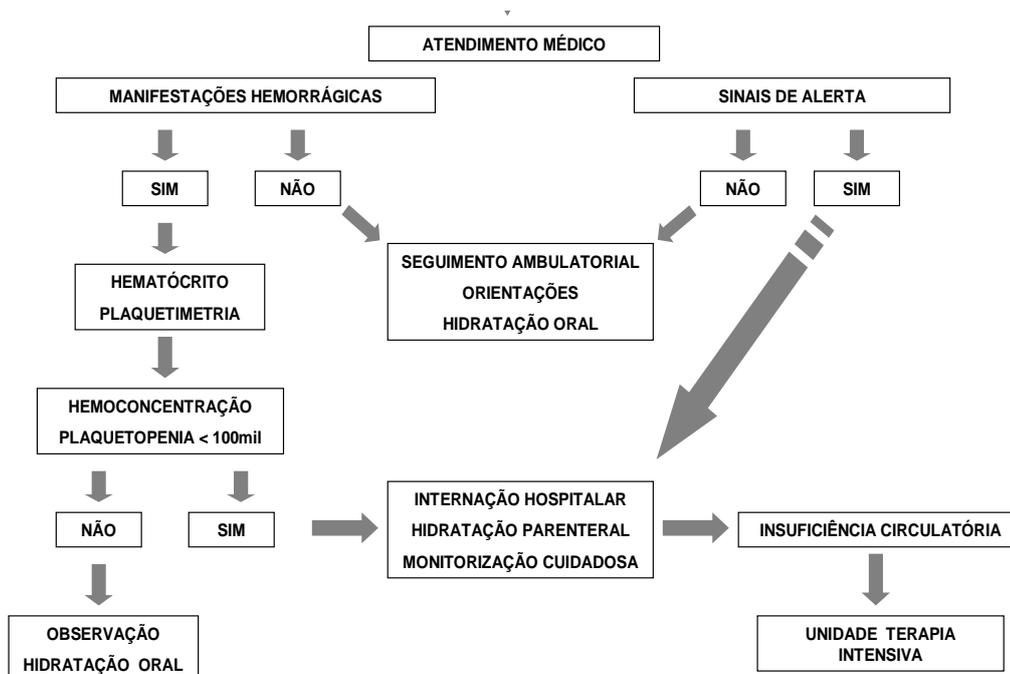


Figura 5: Fluxograma de assistência aos pacientes, durante a epidemia de dengue em 2001, em Manaus

5.2.6 Organização dos serviços de saúde

Para a otimização da assistência médica durante o período epidêmico, foi determinado pelas secretarias de saúde estadual e municipal, que os pacientes com suspeita de dengue deveriam receber o primeiro atendimento no local mais próximo à sua residência, preferencialmente em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) ou serviço ambulatorial privado.

Os pacientes com suspeita de dengue e ausência de sinais de alerta ou manifestações hemorrágicas foram medicados com anti-térmicos (dipirona ou paracetamol), orientados quanto aos sinais de alerta, instruídos a aumentar a ingesta habitual de líquidos e a manter o repouso até 48h após o término do período febril. Indivíduos portadores de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, asma brônquica, nefropatia, doenças auto-imunes ou hematológicas), bem como gestantes, idosos e crianças foram orientados a retornar para avaliação ambulatorial após 48h, ou imediatamente diante da presença dos sinais de alerta ou de manifestação hemorrágica.

Seguindo o fluxograma de assistência médica, o paciente com manifestação hemorrágica e, portanto, com necessidade imediata de realizar hematimetria e plaquetimetria, foi encaminhado à rede de urgência e emergência (Pronto-Socorros e Serviços de Pronto-Atendimento). Identificando-se hemoconcentração e/ou plaquetopenia (moderada ou grave), o paciente era transferido para hospitalização na FMT-AM, assim como aqueles que apresentaram sinais de alerta ou choque evidente, a despeito dos resultados de exames laboratoriais.

Deste modo, ainda que dispusesse de uma unidade ambulatorial que recebeu pacientes por demanda espontânea, à FMT-AM coube a função de unidade terciária de referência para a hospitalização dos casos potencialmente graves de dengue. Nesta instituição, foi criada emergencialmente uma enfermaria com 20 leitos (6 pediátricos e 14 de adultos) para a internação e observação destes pacientes, e disponibilizados os serviços de análises clínicas, radiologia, hemoterapia e terapia intensiva

para a assistência 24 horas. Um corpo clínico composto por dois médicos-residentes, um médico infectologista, um pediatra, uma enfermeira e três auxiliares de enfermagem era responsável pelo cuidado destes pacientes.

Todos os pacientes atendidos ambulatorialmente na FMT-AM receberam um cartão de identificação de pacientes com dengue (Anexo F), contendo os dados mais relevantes do atendimento médico inicial, as orientações quanto aos sinais de alerta e cuidados gerais. Aos indivíduos portadores deste cartão foi garantida a prioridade no atendimento médico, em caso de retorno à FMT-AM.

5.2.7 População estudada

Foi selecionada a totalidade dos pacientes hospitalizados na FMT-AM durante o primeiro trimestre de 2001, período este de maior frequência de casos de dengue em virtude da maior precipitação pluviométrica, seguindo o padrão sazonal da série histórica dos casos em Manaus desde 1998.

5.2.8 Seguimento clínico e coleta de amostras biológicas

Os pacientes hospitalizados na FMT-AM foram acompanhados pelos mesmos profissionais durante toda a permanência na instituição.

Dados individuais, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais apresentados neste estudo foram registrados em um protocolo de seguimento hospitalar dos pacientes com dengue (Anexo G), elaborado exclusivamente para o seguimento destes indivíduos, dentro do centro de referência.

A terapêutica instituída nestes pacientes seguiu a rotina da FMT-AM estabelecida para os grupos C e D, assim como os critérios de alta hospitalar.¹²⁸

Aos pacientes hospitalizados, foi solicitada a realização sistemática de hemograma (à admissão e a cada 24 horas), micro-hematócrito, radiografia de tórax (à admissão) e dosagem sérica de albumina, AST, ALT e TAP (à admissão), além de teste sorológico para dengue (paciente com mais de seis dias de evolução) ou isolamento viral (paciente com menos de seis dias de evolução).

5.3 FASE A: RESULTADOS

Entre 01 de janeiro e 31 de março de 2001 foram notificados 15.959 casos de dengue em Manaus.

Dentre os casos notificados, 7226 (45,3%) pacientes foram atendidos na FMT-AM e, destes, 294 (4,1%) hospitalizados.

A figura 6 apresenta um resumo dos casos selecionados pela VSFHA neste período.

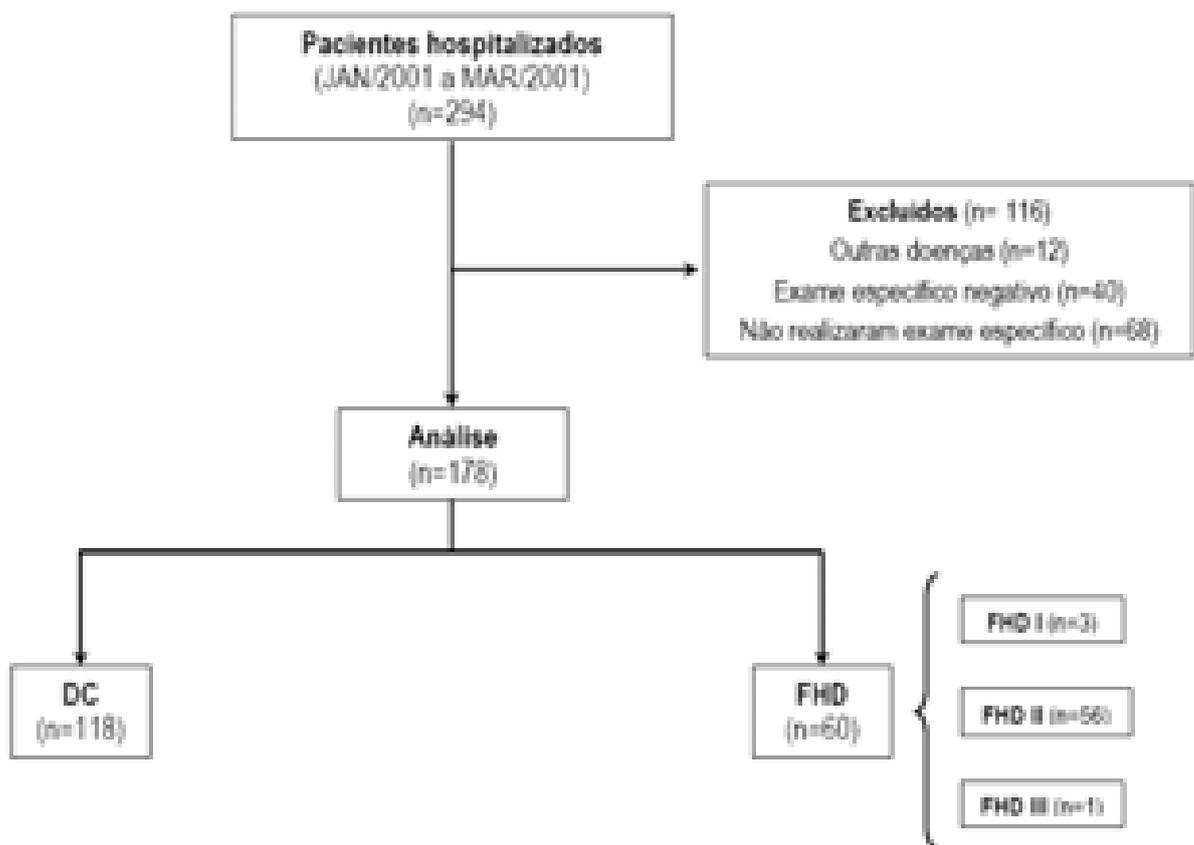


Figura 6: Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Hemorrágica Aguda, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Dentre as doenças que, em algum momento de sua evolução, se manifestaram com febre e hemorragia, destacaram-se: malária por *P. vivax*, febre tifóide, tuberculose, pneumonia, neoplasia de pulmão, leucemia linfocítica aguda e púrpura trombocitopênica idiopática.

Para a análise e comparação dos casos, os indivíduos foram subdivididos nos grupos DC (n=118) e FHD (n=60).

5.3.1 Características dos casos estudados de dengue

Quanto à idade, ambos os grupos apresentaram distribuição normal (Figura 7) e maior concentração de casos nas faixas etárias abaixo de 30 anos (Tabela 5).

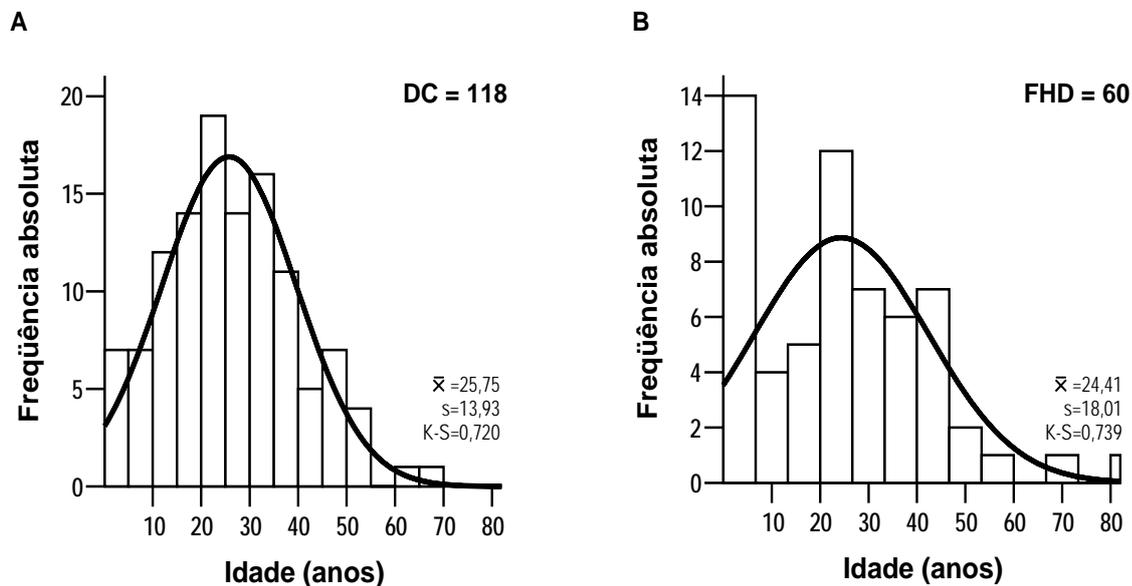


Figura 7: Distribuição por idade dos pacientes com DC (A) e FHD (B), hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Tabela 5

Distribuição por faixa etária dos pacientes com dengue,
segundo o diagnóstico clínico, hospitalizados na FMT-AM,
entre janeiro e março de 2001

Faixa etária	DC (n=118)		FHD (n=60)		Total (n=178)	
	n (%)	% acumulado	n (%)	% acumulado	n (%)	% acumulado
< 1 ano	2 (1,7)	1,7	6 (10,0)	10,0	8 (4,5)	4,5
1 a 4 anos	5 (4,2)	5,9	7 (11,7)	21,7	12 (6,7)	11,2
5 a 9 anos	7 (5,9)	11,8	2 (3,3)	25,0	9 (5,1)	16,3
10 a 14 anos	12 (10,2)	22,0	3 (5,0)	30,0	15 (8,4)	24,7
15 a 19 anos	14 (11,9)	33,9	5 (8,3)	38,3	19 (10,7)	35,4
20 a 29 anos	33 (28,0)	61,9	15 (25,0)	63,3	48 (27,0)	62,4
30 a 39 anos	27 (22,9)	84,8	10 (16,7)	80,0	37 (20,8)	83,2
40 a 49 anos	12 (10,2)	95,0	9 (15,0)	95,0	21 (11,8)	95,0
50 a 59 anos	4 (3,3)	98,3	1 (1,7)	96,7	5 (2,8)	97,8
> 60 anos	2 (1,7)	100,0	2 (3,3)	100,0	4 (2,2)	100,0

Houve predomínio geral de indivíduos do gênero feminino, sendo que quatro delas estavam grávidas. O local provável onde ocorreu a infecção, referido por mais de 90% dos pacientes, foi Manaus.

Quanto à origem dos pacientes, observou-se que o sistema implantado de organização e descentralização dos serviços de saúde proporcionou que mais da metade (55,6%) de todos os pacientes hospitalizados na FMT-AM tivesse sido previamente atendida em outro serviço de saúde antes de ser referenciada para esta unidade. Isto foi particularmente mais significativo no grupo FHD, onde apenas 30% dos pacientes chegou à FMT-AM por auto-referenciamento.

A grande maioria dos pacientes foi admitida entre o quinto e sexto dia de doença, já no período de defervescência, com evolução média de seis dias. Apenas 14% dos pacientes com FHD informou infecção prévia por dengue.

As principais comorbidades identificadas foram: diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, doença ulcerosa péptica e asma brônquica. Não houve maior ocorrência de FHD entre indivíduos portadores de doenças pré-existentes.

Estas e outras características são apresentadas na tabela 6.

Tabela 6

Características dos casos estudados de dengue,
segundo o diagnóstico clínico, hospitalizados na FMT-AM,
entre janeiro e março de 2001

Características	DC (n=118)	FHD (n=60)	Total (n=178)	p ⁽¹⁾	
Gênero	Masculino	54 (45,8)	33 (55,0)	87 (48,9)	0,244
	Feminino	64 (54,2)	27 (45,0)	91 (51,1)	
Gestação ⁽²⁾		2/53 (3,8)	2/18 (11,1)	4/71 (5,6)	0,265
Local infecção	Manaus	114 (96,6)	59 (98,3)	173 (97,2)	0,664
	Outro	4 (3,4)	1 (1,7)	5 (2,8)	
Origem	Domicílio	61 (51,7)	18 (30,0)	79 (44,4)	0,006
	Rede saúde	57 (48,3)	42 (70,0)	89 (55,6)	
História prévia dengue		17 (14,4)	8 (13,3)	25 (14,0)	0,868
Uso de AINEs		77 (65,3)	50 (83,3)	127 (71,3)	0,012
Presença de comorbidades		14 (11,9)	4 (6,7)	18 (10,1)	0,624
Tempo de doença (dias)		6,1 ± 1,9	5,9 ± 1,4	6,1 ± 1,7	0,474

Os dados nesta tabela estão expressos em n (%) ou $\bar{x} \pm s$

(1) Teste do Qui-quadrado, Fisher ou *t* de Student

(2) Considerando apenas as mulheres > 14 anos (n=71)

Todos os pacientes hospitalizados foram conduzidos com hidratação venosa à base de soluções cristalóides, anti-térmicos e monitoração contínua dos sinais vitais e sangramentos.

As pacientes gestantes realizaram ultra-sonografia obstétrica e, em apenas uma, foi identificada a presença de discreta ascite e derrame pleural mínimo à direita, que resolveram após 48 horas de internação.

Entre os pacientes com FHD, houve a presença de quatro lactentes menores de um ano de idade e, em dois deles, investigou-se sorologicamente as mães e comprovou-se a presença de IgG anti-dengue, conforme publicado em 2002 (Anexo H).

5.3.2 Manifestações clínicas de dengue

Febre, sangramento (Figuras 8 e 9) e mialgia foram os sinais e sintomas mais freqüentes na população estudada (Tabela 7). O exantema (Figura 10), principal dado clínico associado ao dengue, esteve presente em 38,2% dos casos, sendo mais freqüente no grupo DC.

Quanto aos sinais de alerta, a freqüência foi 39,8% no grupo DC e 50% no grupo FHD. A evidência clínica de desidratação foi quatro vezes mais freqüente em pacientes com FHD, porém sem significância estatística (OR=0,67; IC_{95%} = 0,40 - 1,12).

Tabela 7

Freqüência dos sinais e sintomas em pacientes com dengue, segundo o diagnóstico clínico, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Sinais e sintomas	DC (n=118) n (%)	FHD (n=60) n (%)	Total (n=178) n (%)
Febre	118 (100,0)	60 (100,0)	178 (100,0)
Sangramento	118 (100,0)	60 (100,0)	178 (100,0)
Mialgia	107 (90,7)	47 (78,3)	154 (86,5)
Cefaléia	103 (87,3)	43 (71,7)	146 (82,0)
Artralgia	99 (83,9)	46 (76,7)	145 (81,5)
Anorexia	92 (78,0)	45 (75,0)	137 (77,0)
Astenia	89 (75,4)	41 (68,3)	130 (73,0)
Dor retro-orbitária	84 (71,2)	37 (61,7)	121 (68,0)
Náuseas	79 (66,9)	35 (58,3)	114 (64,0)
Calafrios	74 (62,7)	36 (60,0)	110 (61,8)
Vômitos	66 (55,9)	31 (51,7)	97 (54,5)
Exantema	48 (40,7)	20 (33,3)	68 (38,2)
Prurido	49 (41,5)	19 (31,7)	68 (38,2)
Diarreia	42 (35,6)	18 (30,0)	60 (33,7)
Dor abdominal	37 (31,4)	23 (38,3)	60 (33,7)
Lipotímia	6 (5,1)	4 (6,7)	10 (5,6)
Oligúria	7 (5,9)	2 (3,3)	9 (5,1)
Desidratação	3 (2,5)	6 (10,0)	9 (5,1)
Hepatomegalia	3 (2,5)	4 (6,7)	7 (3,9)
Sudorese	6 (5,1)	0 (0,0)	6 (3,4)
Agitação/letargia	4 (3,4)	2 (3,3)	6 (3,4)
Hipotensão	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,6)

Quanto às manifestações atípicas de dengue, houve um caso de FHD com hepatite aguda (publicado em 2003 – Anexo I), um caso de púrpura trombocitopênica desencadeada pelo dengue (Figura 11), um caso de encefalite (paciente SFHA e sinais de irritação meníngea) e um caso de miocardite (paciente previamente hígido com quadro súbito de edema agudo de pulmão e evidências ecocardiográficas de comprometimento miocárdico

difuso). Nos últimos dois casos, a infecção aguda por dengue foi confirmada pela presença de anticorpos IgM no sangue periférico e temporalmente associada às manifestações clínicas observadas, não sendo possível realizar outros exames para diagnóstico de exclusão.

De modo geral, os pacientes permaneceram internados por $44,7 \pm 28,9$ horas em média. Indivíduos com FHD permaneceram internados por um período significativamente maior em relação ao grupo DC ($50,2 \pm 31,3$ horas contra $39,6 \pm 25,7$ horas; $p=0,037$).

O perfil dos exames complementares inespecíficos é apresentado na tabela 8.

Tabela 8

Avaliação dos exames complementares inespecíficos em pacientes com dengue, segundo o diagnóstico clínico, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Exames complementares	DC n (%)	FHD n (%)	Total n (%)	p ⁽¹⁾
Hemoconcentração	59/118 (50,0)	36/60 (60,0)	95/178 (53,3)	0,343
Δ Hematócrito	≥ 20%	0/103 (0,0)	26/151 (17,2)	< 0,001
	≥ 15%	4/103 (3,9)	37/151 (24,5)	
	≥ 10%	39/103 (37,9)	81/151 (53,6)	
Leucometria	< 4000 céls/μL	83/118 (70,3)	113/178 (63,5)	0,001
	4000 a 9000 céls/μL	33/118 (28,0)	55/178 (30,9)	
	> 9000 céls/μL	2/118 (1,7)	10/178 (5,6)	
Plaquetopenia	100/118 (84,7)	60/60 (100,0)	160/178 (89,9)	0,001
Hipoalbuminemia	0/73 (0,0)	43/51 (84,3)	43/124 (34,7)	< 0,001
AST elevada	2x valor normal	47/76 (61,8)	83/128 (64,8)	0,390
	3x valor normal	33/76 (43,4)	58/128 (45,3)	0,603
ALT elevada	2x valor normal	15/76 (19,7)	28/128 (21,9)	0,479
	3x valor normal	7/76 (9,2)	12/128 (9,4)	0,938
Derrame cavitário	0/118 (0,0)	5/60 (8,3)	5/178 (2,8)	0,004

(1) teste do Qui-quadrado ou Fisher



Figura 8. Petéquias em conjuntiva palpebral de paciente com dengue e encefalite, hospitalizado na FMT-AM



Figura 9. Hemorragia conjuntival à esquerda, em criança com dengue clássico, hospitalizada na FMT-AM



Figura 10. Exantema em paciente com dengue clássico, hospitalizado na FMT-AM



Figura 11. Exantema petequial em paciente com púrpura trombocitopênica induzida por dengue, hospitalizada na FMT-AM

A variação do hematócrito (Δ hematócrito), a leucometria, a plaquetimetria, a hipoalbuminemia e a presença de derrame cavitário foram as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

5.3.3 Plaquetas, hemorragia e hemotransfusão no dengue

Cento e quarenta e nove pacientes (83,7%) apresentaram plaquetopenia no momento da admissão, sendo 55% na forma moderada. De modo geral, 160 (89,9%) pacientes desenvolveram plaquetopenia em algum momento durante a internação. A contagem de plaquetas apresentou correlação negativa com a idade apenas nos pacientes com DC, ou seja, quanto mais jovens, maiores os níveis de plaquetimetria (Figura 12).

Foi observada correlação positiva entre plaquetopenia e hipoalbuminemia ($r=0,207$; $p=0,016$) e correlação negativa entre plaquetopenia e ALT ($r=-0,182$; $p=0,039$) (Figura 13).

Quanto ao tempo de doença, não houve diferença importante no nível de plaquetimetria entre os grupos, ainda que seja evidente a maior intensidade da plaquetopenia no grupo FHD. A normalização da contagem de plaquetas parece ter sido mais rápida em pacientes com DC. (Figura 14)

Prova do laço positiva (Figura 15), gengivorragia e epistaxe foram as manifestações hemorrágicas mais freqüentemente observadas. Metrorragia foi, o modo mais freqüente de sangramento nas mulheres acima de 14 anos de idade, sem significância estatística entre os grupos DC e FHD ($p=0,289$).

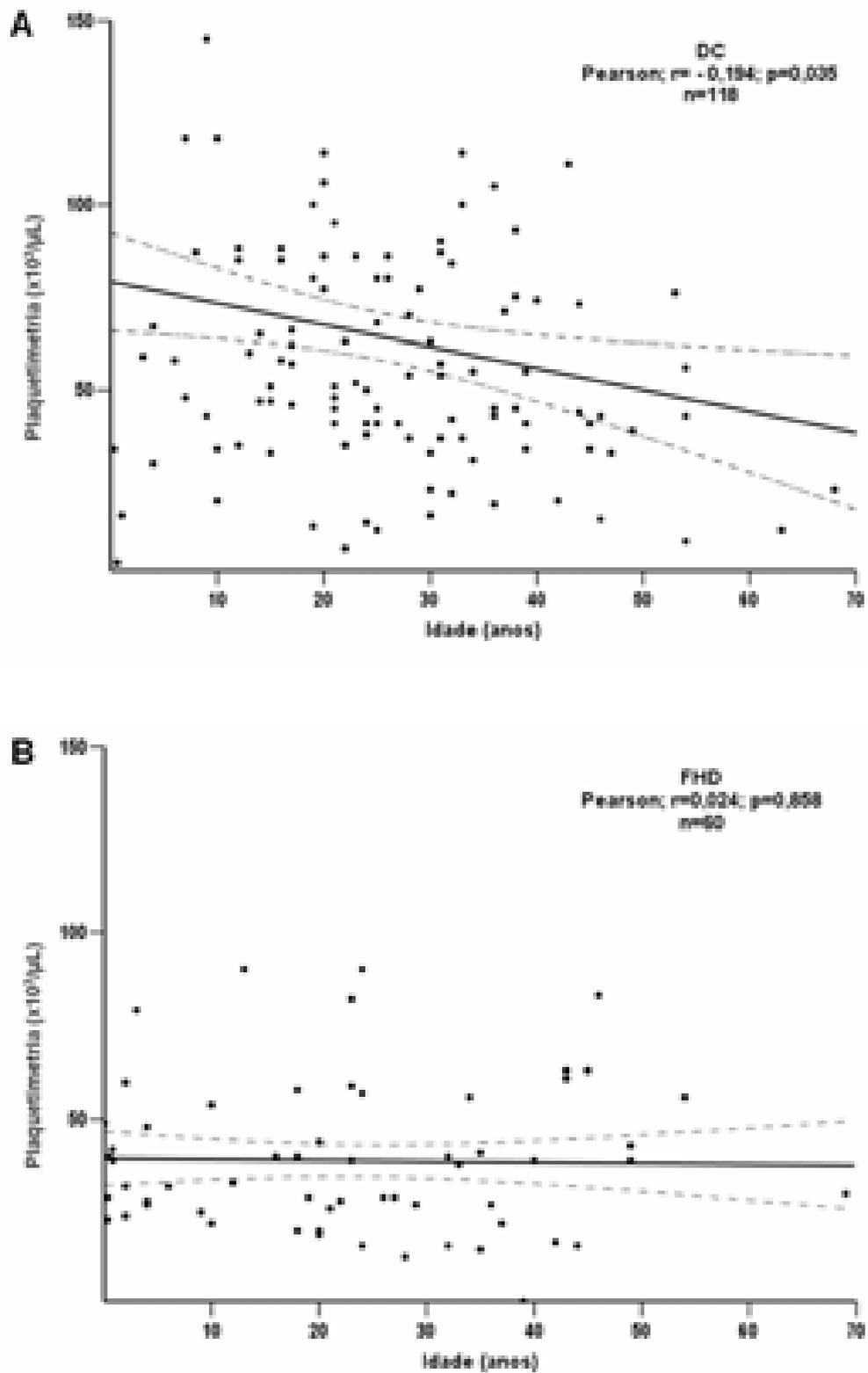


Figura 12: Distribuição da plaquetimetria, segundo a idade, em pacientes com DC (A) e FHD (B), hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

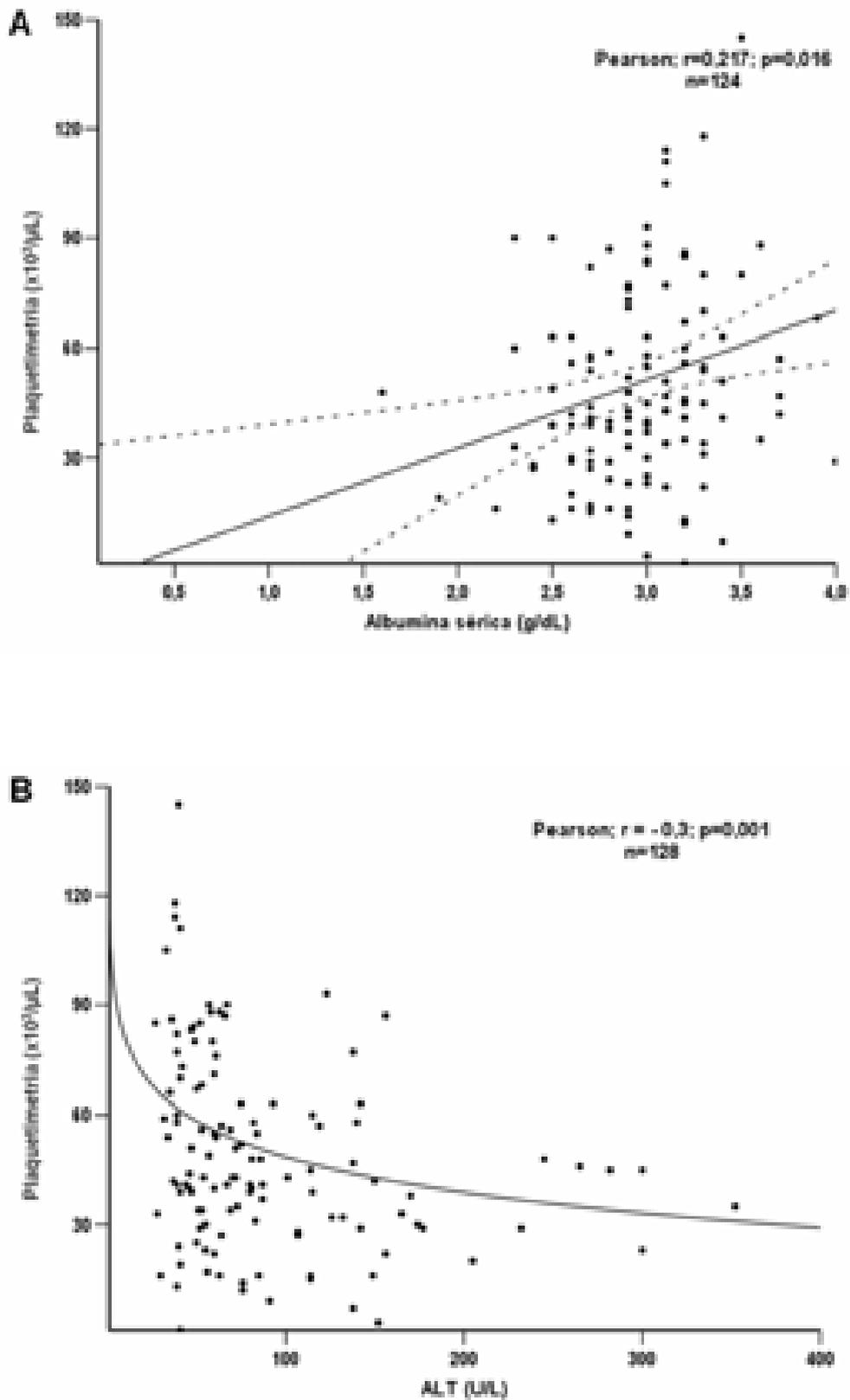


Figura 13: Correlação entre plaquetimetria e albumina sérica (A) e plaquetimetria e ALT (B), em pacientes com dengue, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

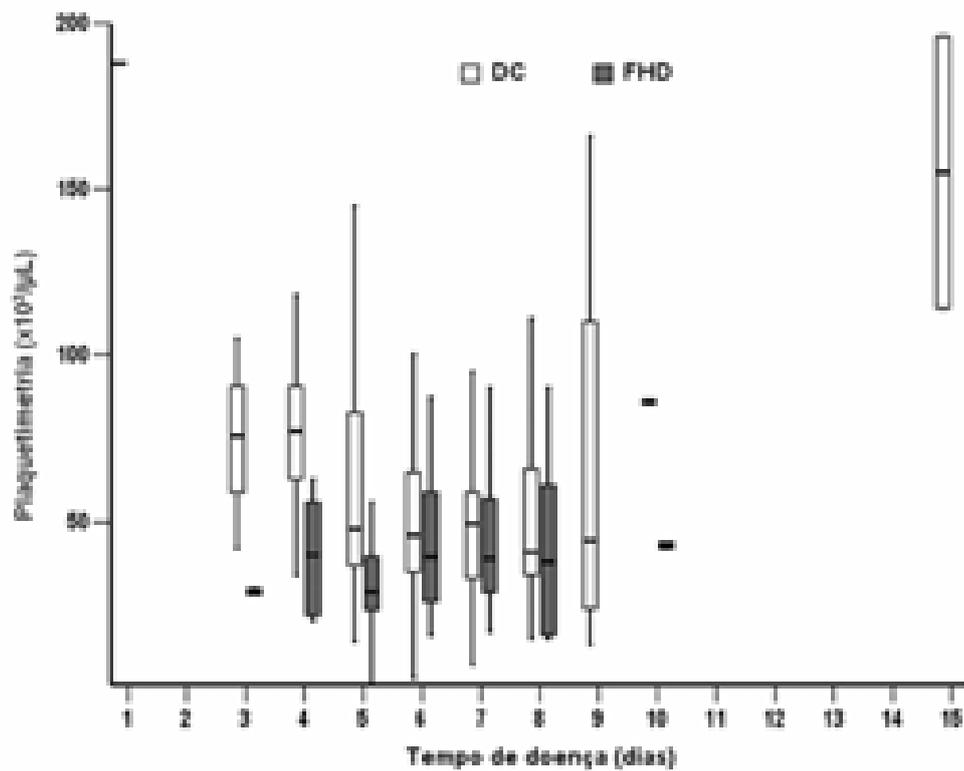


Figura 14: Distribuição da plaquetimetria, segundo o tempo de doença, em pacientes com DC e FHD, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001



Figura 15. Prova do laço positiva em paciente com FHD grau I, hospitalizado na FMT-AM

Entre os pacientes com DC, 64 (54,2%) apresentaram apenas uma forma de hemorragia, enquanto que em 54 (45,3%) pacientes foi observado mais de um tipo de sangramento, contrastando com 21 (35%) e 39 (65%) dos pacientes com FHD, respectivamente, atingindo-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos DC e FHD ($p=0,015$).

Não foi identificada associação entre o nível de plaquetimetria e o tipo de sangramento, dentro dos grupos. No entanto, pacientes com prova do laço positiva, hematêmese e equimose apresentaram plaquetopenia mais intensa e foram mais freqüentes no grupo FHD (Tabela 9). Adicionalmente, foi observada menor plaquetimetria entre os pacientes com mais de uma apresentação clínica de hemorragia ($p=0,041$).

O volume plaquetário médio (MPV) foi $8,9 \pm 1,7 \mu\text{m}^3$. O grupo FHD apresentou MPV discretamente menor ($8,8 \pm 2 \mu\text{m}^3$) que o grupo DC ($8,9 \pm 2 \mu\text{m}^3$). O MPV apresentou correlação positiva com a plaquetopenia ($r=0,024$; $p=0,04$).

Apenas o paciente com FHD grau III foi admitido em terapia intensiva e recebeu transfusão sangüínea, devido à presença de sangramento digestivo alto volumoso na vigência de plaquetopenia moderada ($60.000/\mu\text{L}$) e elevação das aminotransferases (AST=450 U/L e ALT=530 U/L). Foram administrados dez concentrados de plaquetas e três unidades de plasma fresco congelado. O paciente permaneceu 48 horas em terapia intensiva e recebeu alta, melhorado, após quatro dias de internação hospitalar.

Todos os demais pacientes com plaquetopenia e sangramentos foram conduzidos de maneira conservadora, sem necessidade de hemotransfusão.

Tabela 9

Tipo de sangramento e níveis de plaquetimetria em pacientes com dengue, segundo o diagnóstico clínico, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Tipo de sangramento	DC (n=118)				FHD (n=60)			
	Plaquetimetria (x 1000/microlitro)				Plaquetimetria (x 1000/microlitro)			
	<50 n (%) ¹	50-150 n (%) ¹	>150 n (%) ¹	Total n (%) ²	<50 n (%) ¹	50-150 n (%) ¹	>150 n (%) ¹	Total n (%) ²
Conjuntival	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Epistaxe	17 (40,4)	22 (52,3)	3 (7,3)	42 (35,5)	13 (86,7)	2 (13,3)	0 (0,0)	15 (25,0)
Equimose ⁽³⁾	2 (100)	0 (0)	0 (0,0)	2 (1,6)	7 (100)	0 (0)	0 (0,0)	7 (11,6)
Gengivorragia	21 (44,6)	16 (34,0)	10 (21,4)	47 (39,8)	13 (65,0)	7 (35,0)	0 (0,0)	20 (33,3)
Hematêmese ⁽³⁾	9 (42,9)	9 (42,9)	3 (14,2)	21 (17,7)	14 (73,7)	5 (26,3)	0 (0,0)	19 (31,6)
Hematúria	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	6 (5,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (5,0)
Metrorragia ⁽⁴⁾	8 (42,1)	11 (57,9)	0 (0,0)	19 (35,8)	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)	9 (50,0)
Petéquias	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)	18 (15,2)	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0,0)	13 (21,6)
Prova do laço ⁽³⁾	24 (50,0)	23 (47,9)	1 (2,1)	48 (40,6)	26 (81,2)	6 (18,8)	0 (0,0)	32 (53,3)

(1) Percentual de pacientes com este nível de plaquetimetria entre os pacientes com este tipo de sangramento.

(2) Percentual de pacientes dentro do grupo que apresentou este tipo de sangramento. Alguns pacientes apresentaram vários tipos de sangramento.

(3) $p < 0,05$ (teste do Qui-quadrado), comparando os grupos DC e FHD.

(4) Apenas em mulheres > 14 anos de idade (DC=53 e FHD=18).

Não houve associação significativa entre o nível de plaquetimetria e o tipo de sangramento dentro de cada grupo.

5.3.4 Avaliação dos critérios diagnósticos de extravasamento capilar no dengue

Em relação aos critérios diagnósticos de extravasamento capilar na FHD, Δ hematócrito $\geq 20\%$ e hipoalbuminemia, isoladamente, apresentaram os melhores resultados em termos de sensibilidade e especificidade. Por outro

lado, a combinação de Δ hematócrito $\geq 10\%$ e hipoalbuminemia aumentou ainda mais a sensibilidade (Tabela 10).

Todos os pacientes analisados tiveram confirmação laboratorial da infecção por dengue através do MAC-ELISA. Em sete pacientes com DC, foi possível o isolamento viral em cultura de células de *Ae. albopictus* (clone C6/36), sendo seis positivos para DEN-1 e um para DEN-2. Nenhum dos pacientes com FHD foi admitido em tempo hábil para a realização do isolamento viral (< 6 dias).

Tabela 10

Avaliação dos critérios de extravasamento capilar em pacientes com FHD, hospitalizados na FMT-AM, entre janeiro e março de 2001

Crítérios	Sensibilidade % (IC _{95%})	Especificidade % (IC _{95%})	VPP %	VPN %
Hemoconcentração	63,6 (53-76)	47,7 (38-57)	38,5	71,8
Δ Hematócrito	$\geq 20\%$	54,2 (40-68)	100,0	82,4
	$\geq 15\%$	68,8 (55-82)	96,1 (92-99)	86,8
	$\geq 10\%$	87,5 (78-97)	62,1 (53-71)	91,4
Hipoalbuminemia	84,3 (74-94)	100,0	100,0	90,1
Derrame cavitário	8,3 (1,3-15)	100,0	100,0	68,2
Hemoconcentração e hipoalbuminemia	76,7 (61-92)	100,0	100,0	87,0
Δ Hematócrito $\geq 10\%$ e hipoalbuminemia	84,8 (73-97)	100,0	100,0	93,6

Nenhum óbito foi registrado durante o período do estudo. A totalidade dos casos de FHD notificados pelo município ao SINAN (51 casos) foi captada pela abordagem sindrômica.

Nove casos adicionais de FHD foram identificados retrospectivamente durante revisão dos dados para o presente trabalho e notificados ao DESP/FMT-AM.

5.4 FASE A: DISCUSSÃO

5.4.1 Abordagem sindrômica, organização dos serviços e o impacto sobre a letalidade por dengue

A abordagem da síndrome febril hemorrágica aguda representou a terceira experiência da FMT-AM com vigilância sindrômica, uma vez que já havia sido realizada, desde 1998, a abordagem da síndrome febril exantemática (para o monitoramento dos primeiros casos de dengue) e a abordagem da síndrome febril aguda (para o diagnóstico da malária). Foi, possivelmente, uma das primeiras experiências brasileiras metodologicamente bem planejada e executada para assistência aos pacientes com dengue, similar à organização dos serviços desenvolvida em Niterói.^{134, 135}

De modo bastante semelhante ao que foi proposto por Rigau-Perez e Clark¹³⁶, o planejamento antecipado deste sistema pelos principais gestores da saúde pública, no Estado do Amazonas, surgiu em função do seguinte cenário:

- Aumento progressivo do número de casos suspeitos de dengue notificados por semana epidemiológica;
- Co-circulação de DEN-1 e DEN-2 em uma população previamente sensibilizada pelo DEN-1, durante a epidemia de 1998;
- Aumento dos índices de infestação pelo *Ae. aegypti*, em Manaus;
- Início do período chuvoso na região;

- Surgimento de casos suspeitos de dengue com manifestações hemorrágicas, na FMT-AM.

Considerando-se todos estes fatores, procurou-se revisar os manuais já existentes e a literatura científica disponível, a fim de se estabelecer um plano regionalizado e eficiente. Neste momento, foi de grande relevância o conhecimento produzido a partir da primeira experiência cubana, e das Américas em geral, com o manejo de FHD/SCD em 1981.¹³⁷ Em Cuba, neste período, foram registrados 344.203 casos de dengue e 10.000 casos de FHD, com apenas 158 (1,58%) óbitos, sendo a grande maioria em crianças. O sistema cubano, considerado exitoso, primou pela hospitalização dos pacientes agudamente febris (aproximadamente 100.000 hospitalizações, ou seja, cerca de 1/3 dos casos notificados) e se preocupou em definir critérios clínicos de triagem dos casos potencialmente graves (sinais de alerta), que dispensassem a realização sistemática e repetida de exames laboratoriais.¹³⁸⁻¹⁴⁰

De fato, Manaus vivenciou sua mais importante epidemia de dengue no ano de 2001, com o registro de 19.827 casos e a emergência dos primeiros 60 casos da forma grave da doença (FHD), que até então não havia sido identificada no Amazonas.

O sistema de vigilância da doença febril hemorrágica e a estruturação dos serviços de saúde, implantados a partir desta abordagem, possibilitaram a captação de 100% dos casos de FHD notificados em Manaus neste período, e uma letalidade de zero no centro de referência, enquanto o Brasil experimentava uma letalidade variando de 4,2 a 5,0%.⁷⁸

Mais do que isso, a abordagem sindrômica proporcionou que 70% dos casos de FHD pudessem ter sido atendidos previamente pelo nível primário ou secundário de assistência (Tabela 6), e que fossem precocemente encaminhados ao centro de referência, o que, sem dúvida, foi decisivo para o completo restabelecimento dos indivíduos e para o número reduzido de pacientes admitidos em falência hemodinâmica.

Além da detecção dos casos de FHD, formas atípicas de dengue também puderam ser identificadas pela VSFHA, como hepatite, encefalite, PTI e miocardite. No entanto, todos os pacientes com estas formas não-usuais apresentaram sangramento em algum momento de sua evolução e, por isso, foram incluídos nesta análise. É possível que formas graves de dengue sem hemorragia sejam perdidas pela abordagem sindrômica.

Por outro lado, admite-se que a implantação de um sistema muito sensível aumenta sobremaneira o número de casos notificados de FHD e, artificialmente, reduz a letalidade, por simplesmente aumentar o denominador da equação, o que pode ter acontecido neste estudo.

A FHD é uma entidade de difícil diagnóstico clínico, pois requer a realização sistemática de exames complementares nem sempre disponíveis nas diversas áreas endêmicas (hematócrito, contagem de plaquetas, dosagem de albumina, MAC-ELISA, isolamento viral e exames de imagem) e, principalmente, a observação clínica rigorosa dos pacientes.¹³⁹ Admite-se, ainda, que formas graves de dengue, algumas vezes culminando com óbito, podem não ser contempladas pelos critérios propostos pela OMS, o que tem

suscitado a discussão de novas propostas de abordagem e classificação clínica desta doença.¹⁴¹⁻¹⁴⁵

Utilizando rigorosamente os critérios estabelecidos pela OMS, no período de três meses, foi possível notificar 60 casos FHD em uma região previamente silenciosa para este agravo, o que chamou à atenção do CENEPI/MS que, por sua vez, mobilizou um comitê de peritos em dengue para auxiliar na revisão e confirmação dos casos suspeitos. Os casos de FHD de Manaus foram todos revisados e confirmados por este comitê e esta experiência ganhou reconhecimento nacional na I Mostra de Experiências Bem-sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças¹⁴⁶, em um momento no qual o país era reconhecido internacionalmente pelas epidemias explosivas de dengue e o reflexo delas nas diretrizes políticas.¹⁴⁷ Nosso grupo foi ainda convidado a construir uma metodologia de capacitação de profissionais médicos no manejo do paciente com dengue¹⁴⁸, onde mais uma vez nossa experiência figurou como exemplo para todo o Brasil e, assim, nos estabelecemos como parceiros da SVS/MS nos treinamentos, discussão e revisão das condutas nacionais relacionadas ao dengue.

Este sistema de abordagem permanece vigente em Manaus desde então, mantendo a sensibilidade para captação de mais de 90% (107/114) dos casos de FHD notificados até 2005 (Tabelas 1 e 2), em todo o Amazonas. Não houve, até o momento, óbitos registrados no centro de referência, enquanto o município atribuiu apenas uma morte por dengue no ano de 2001, o que parece comprovar a sustentabilidade do método e a manutenção do impacto sobre a letalidade.

5.4.2 Características dos casos estudados de dengue

Dentro da casuística brasileira^{149, 150}, os casos amazonenses de FHD, identificados em 2001, e também em 2003, apresentaram um padrão diferenciado de distribuição por idade, com aproximadamente 30% dos pacientes tendo menos de 15 anos de idade. Este padrão pode representar tanto uma maior susceptibilidade do grupo pediátrico a determinados sorotipos virais, como a cepa Jamaica¹⁵¹, quanto uma sub-notificação de casos infantis de FHD nas demais regiões brasileiras.

Quanto aos fatores individuais possivelmente relacionados ao desenvolvimento de FHD, não se observou relevância estatística na distribuição por gênero, presença de comorbidades, gestação ou relato de infecção prévia por dengue. Devido à intensa miscigenação racial da população amazonense, não foi possível avaliar a associação dos casos graves com a etnia, o que também tem sido descrito na literatura como fator predisponente para doença grave.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Ainda que a presença de FHD tenha sido três vezes mais freqüente nas grávidas (Tabela 6), o número reduzido de pacientes dificultou a análise estatística. Em recente artigo de revisão sobre o dengue na gravidez, Dale Carrol e cols. afirmam que não parece haver evidências consistentes de que a gestação interfira na gravidade do dengue, ainda que esta enfermidade possa desencadear complicações obstétricas.¹⁵⁵ Contrariando a experiência de Malhotra e cols.¹⁵⁶, que indicam transfusão mandatória de plaquetas em gestantes com FHD, todas as pacientes gestantes acompanhadas em Manaus foram conduzidas conservadoramente e evoluíram sem intercorrências.

Sabe-se que o relato de infecção prévia por dengue é um dado extremamente frágil para a identificação de pré-exposição, uma vez que grande parte das infecções são assintomáticas ou mesmo oligossintomáticas, fazendo com que o indivíduo não tenha conhecimento do seu *status* imunológico. Da Cunha e cols., através de inquérito sorológico em crianças realizado em Niterói (RJ), identificou a prevalência de 66% de soropositividade no grupo estudado, como uma estimativa de 56% de infecções assintomáticas ou oligossintomáticas por dengue, demonstrando a abrangência desta infecção.¹⁵⁷

Em estudo na Colômbia, com uma coorte de pacientes adultos com dengue, Diaz-Quijano e cols. sugerem que o uso de dipirona nos primeiros dias da infecção esteve associado a uma menor plaquetimetria ($p=0,04$) e ao aumento do risco de se desenvolver FHD (OR=7,29; IC_{95%}=1,79-29,34; $p<0,001$), chegando inclusive a contra-indicar esta droga diante da suspeita de dengue.¹⁵⁸ Em outro estudo com a utilização de indometacina em ratos infectados por DEN-2, foi observado que a imunossupressão pelo vírus DEN-2 ocorre em duas fases distintas: a primeira na qual o próprio vírus estimula a produção de um fator supressor (FS) por uma subpopulação de linfócitos T ativados, e a segunda, na qual o FS induz os mesmos linfócitos T à produção de prostaglandina (PG) ou seus derivados, que finalmente desencadeiam a supressão viral. O tratamento destes animais com indometacina não foi capaz de interferir na produção do FS, PG ou derivados.¹⁵⁹ Em experimentos *in vitro* para o estudo da indução de IL-8 pelo DEN-2, o que por si só aumentaria a permeabilidade vascular, foi observado que drogas antiinflamatórias diversas (inibidor de proteína-

quinase, inibidor de fosfodiesterase VI e dexametasona) têm efeito variável sobre a secreção de IL-8 em diferentes tipos celulares durante a infecção pelo DEN-2.¹⁶⁰ Por outro lado, no Sri-Lanka, verificou-se que a múltipla exposição a doses supra-terapêuticas de paracetamol foi um fator de risco para o desenvolvimento de falência hepática fulminante em crianças com doença febril aguda.¹⁶¹ Da mesma forma, Pereira e cols., em Campo Grande (MS), identificaram que 20% dos casos de FHD havia feito uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE's).¹⁶²

Tanto paracetamol quanto dipirona exercem efeitos antiinflamatórios¹⁶³ e, portanto, devem também ser classificados como AINE's. No presente estudo, observou-se que pacientes com FHD fizeram mais uso destas drogas, e que a diferença com o grupo DC foi significativa ($p=0,012$). Ainda assim, não há evidências suficientes para se contra-indicar qualquer destas duas drogas, tão utilizadas na América Latina e de custo bastante acessível, em pacientes com dengue. Mais estudos experimentais devem ser realizados para se definir o possível papel dos AINE's na patogênese do dengue grave.

5.4.3 Manifestações clínicas de dengue

Na apresentação clínica dos pacientes, confirmou-se que o exantema, apesar de muito sugestivo da infecção por dengue em um indivíduo agudamente febril, esteve presente em pouco menos de 40% dos casos. Este sinal tem, portanto, baixa sensibilidade e sua ausência não deve retardar a suspeita clínica e a investigação laboratorial, especialmente em períodos inter-epidêmicos.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

A presença dos sinais de alerta, indicando iminência da SCD, foi, de fato, mais freqüente no grupo FHD, mas sem atingir significância estatística. Pode-se considerar esta evidência como um reflexo da identificação precoce dos casos de FHD, ainda nos estágios I e II. Sem dúvida, a abordagem precoce do paciente febril com hemorragia pode ter impedido o preenchimento de todos os critérios para FHD em parte do grupo classificado como DC, o que já é reconhecido na literatura.¹⁴³

Observou-se maior leucometria entre os pacientes com FHD à admissão, da mesma forma que Mendez e cols.,¹⁶⁸ na Colômbia, encontraram leucocitose em 19% das crianças com FHD. Apesar da leucopenia ser a marca da infecção pelos arbovírus, a atipia linfocitária pode determinar aumento global dos leucócitos, e isto parece ser mais importante na FHD.^{169, 170}

O comprometimento hepático é relativamente comum nas infecções por dengue, ainda que a icterícia seja um evento raro.^{171, 172} Identificou-se que tanto pacientes com DC quanto FHD sofrem lesão hepática quando infectados por dengue, o que se traduz em elevação moderada das aminotransferases, apesar de nenhum deles ter apresentado icterícia. No entanto, no presente estudo, não houve maior evidência de dano hepático na FHD, como é relatado em vários trabalhos.^{171, 173-177} À medida em que o paciente entra em falência hemodinâmica, a hipóxia tecidual deve contribuir para a lesão hepática observada na FHD/SCD¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ e para a hepatomegalia dolorosa, o que ocorreu em apenas um dos pacientes.

5.4.4 Plaquetas, hemorragia e hemotransfusão no dengue

A frequência de plaquetopenia neste estudo foi 89%, bastante alta quando comparada com outros^{181, 182}, mas a população estudada pode ter sido enviesada pela definição de caso na abordagem sindrômica que, ao estabelecer a presença de sangramento como critério pode, conseqüentemente, ter aumentado a chance de se encontrar pacientes plaquetopênicos.

É reconhecido que pacientes com FHD apresentam menor contagem de plaquetas que aqueles com DC. Notou-se, todavia, uma correlação negativa entre a plaquetimetria e a idade apenas nos pacientes com DC, assunto este ainda controverso e de causa desconhecida.^{183, 184}

A literatura reforça a evidência de que a contagem de plaquetas não está diretamente relacionada com a ocorrência de sangramento nos pacientes com dengue¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ e que a hemorragia é, provavelmente, resultado da interação entre a maior permeabilidade vascular, a fibrinólise e a disfunção plaquetária.^{170, 189, 190} No entanto, sangramentos volumosos como hematêmese e melena estão associados a menor plaquetimetria e a formas graves de dengue.¹⁹¹

Quanto ao MPV, observou-se que nos pacientes com dengue, a despeito da maior frequência de sangramentos, não houve aumento proporcional do MPV em relação à queda da contagem de plaquetas, diferentemente do que ocorre, por exemplo, em pacientes com malária, onde, por mecanismos compensatórios, a medula óssea reage à destruição periférica liberando prematuramente grandes plaquetas e aumentando a capacidade de

agregação das mesmas.¹⁹²⁻¹⁹⁷ Este fenômeno não é observado no dengue, possivelmente pela supressão medular exercida diretamente pelo vírus e/ou mediada por citocinas inflamatórias.¹⁹⁸⁻²⁰¹

A plaquetimetria apresentou correlação significativa com a hipoalbuminemia e a elevação das aminotransferases, semelhante ao que foi decrito por Krishnamurti e cols., em 2001.¹⁹⁰ Portanto, conforme sugerido previamente, a combinação destes elementos pode representar um preditor sensível de gravidade no dengue.²⁰²⁻²⁰⁵

Mais do que isso, é possível que as plaquetas desempenhem alguma função na patogenia da FHD/SCD, sendo, porém, difícil definir se a presença de plaquetopenia mais acentuada neste grupo representa causa ou consequência da gravidade, uma vez que nenhum dos pacientes com evidência de perda plasmática apresentou plaquetimetria normal.

Durante epidemia de dengue em Recife, entre os 14 pacientes que evoluíram para o óbito, plaquetimetria inferior a 100.000/ μ L (92,8%), sangramento (71%), derrame cavitário (100% dos casos investigados) e elevação de enzimas hepáticas estiveram presentes na maioria dos casos, revelando uma possível interação entre estes eventos.²⁰⁶

Em ambos os grupos estudados, os indivíduos experimentaram aumento rápido e progressivo da contagem de plaquetas após o período crítico da doença (entre o 5º e 6º dia de evolução), sugerindo que os mecanismos que induzem à plaquetopenia devem acompanhar aqueles que determinam maior multiplicação viral, e, conseqüentemente, maior secreção de citocinas pró-inflamatórias.²⁰⁷⁻²¹³ Adicionalmente, é possível que a normalização da

plaquetimetria possa atuar ainda como um marcador de melhora clínica, na evolução do dengue, pois, após iniciada a fase de recuperação, nenhum dos pacientes apresentou nova diminuição da contagem de plaquetas.

Hematêmese, equimose e metrorragia, considerados sinais típicos de distúrbio da coagulação, foram significativamente mais frequentes nos pacientes com FHD, sugerindo o papel adjuvante da coagulopatia na gênese do sangramento no dengue.^{189, 214, 215}

A prova do laço, elemento tão polêmico na avaliação de pacientes com dengue, foi sistematicamente realizada em todos aqueles sem hemorragia espontânea à admissão, e foi positiva em 40,6% dos casos de DC e 53,3% dos casos de FHD, sem qualquer relação significativa com a plaquetimetria. Embora não seja uma ferramenta capaz de predizer a evolução do dengue, é consenso que a prova do laço pode ser um instrumento bastante útil e de baixo custo para a seleção precoce de pacientes agudamente febris com tendências hemorrágicas e direcionamento para a investigação laboratorial.²¹⁶⁻²¹⁹

A indicação de hemotransfusão, por sua vez, deve sempre se guiar pelo aspecto clínico, ou seja, a magnitude do sangramento. Um estudo realizado em 37 crianças com FHD e plaquetimetria $\leq 20.000/\mu\text{L}$, em Nova Dheli, demonstrou que não houve diferença quanto à resolução do sangramento entre o grupo que recebeu transfusão de plaquetas e aquele que não recebeu.²²⁰

O impacto do sangramento sobre a hemodinâmica do paciente é o verdadeiro indicador de hemotransfusão, independentemente da contagem

de plaquetas. Na grande maioria dos casos, assim como neste estudo, a hidratação do paciente e o repouso foram suficientes para a estabilização dos sangramentos de pequena intensidade e a normalização da plaquetimetria.^{181, 221-224} A transfusão de hemoderivados pode ainda trazer riscos ao paciente como sobrecarga hídrica, hospitalização prolongada e infecções, além de aumentar desnecessariamente os custos hospitalares e alterar o foco principal da terapêutica no dengue.²²⁵

Um artigo científico sobre a avaliação clínica e o comportamento das plaquetas no dengue, foi aceito para publicação em janeiro/2007 (Anexo J).

5.4.5 Avaliação dos critérios diagnósticos de extravasamento capilar

O grande desafio na classificação dos casos de FHD/SCD reside indubitavelmente na identificação de pelo menos uma evidência de extravasamento capilar, o que realmente é capaz de diferenciar, do ponto de vista fisiopatogênico, as formas graves de dengue. Para tanto, a OMS propõe quatro opções:¹³³

- Aumento do hematócrito em 20% do que seria esperado para a faixa etária, gênero e população (hemoconcentração absoluta); ou
- Queda do hematócrito em 20% após fluidoterapia (Δ hematócrito $\geq 20\%$); ou
- Hipoproteinemia (hipoalbuminemia); ou
- Presença de derrame cavitário (peritoneal, pleural ou pericárdico).

A presença de hemoconcentração absoluta não foi capaz, isoladamente, de distinguir os grupos DC e FHD, possivelmente porque os pacientes com FHD foram assistidos muito precocemente e a infusão de líquidos modificou a progressão natural da doença. Ainda assim, aceita-se que este é um critério importante para a triagem precoce de pacientes potencialmente graves e que deva ser ajustado para as características hematológicas regionais das diferentes áreas endêmicas para o dengue, a fim de se aumentar sua sensibilidade.^{186, 226}

Por outro lado, avaliando-se Δ hematócrito $\geq 20\%$, conseguiu-se definir, com melhor especificidade, a presença do extravasamento capilar. Ao se considerar Δ hematócrito $\geq 15\%$, ganhou-se tanto em sensibilidade quanto em especificidade, sugerindo que, pelo menos para a população estudada, este poderia ser um melhor ponto de corte. No entanto, qualquer que seja o limiar adotado, continua sendo necessária a realização de, pelo menos, duas medidas do hematócrito, o que nem sempre é factível na rede pública de saúde. Além disso, inúmeros fatores podem interferir na Δ hematócrito, como ocorrência de sangramentos, quantidade de líquido infundido e intervalo de realização dos testes.

Diferentemente do que foi descrito por Balasubramanian e cols.²²⁷, a hipoalbuminemia foi um marcador bastante sensível da maior permeabilidade vascular, sendo encontrada em 84% dos casos de FHD e em nenhum dos casos de DC, demonstrando boa sensibilidade e excelente especificidade. Estudos comprovam que a hipoalbuminemia é capaz de sinalizar muito precocemente a evolução para FHD/SCD.²²⁸

Do mesmo modo, a identificação de derrames cavitários a partir dos exames de imagem demonstrou excelente especificidade, ainda que a sensibilidade tenha sido muito baixa em decorrência da raridade deste evento. Sem dúvida, o método ultra-sonográfico é mais sensível que a radiografia simples, apesar do maior custo.²²⁹

Diversos autores têm buscado alternativas para a adaptação dos critérios de perda plasmática no dengue.²²⁹⁻²³¹ Primando pelo uso racional dos exames complementares e pela identificação de medidas que possam ser utilizadas em larga escala, foram avaliadas as combinações **[hemoconcentração absoluta+ hipoalbuminemia]** e **[\Deltahematócrito \geq 10% + hipoalbuminemia]**.

Considerando os custos, na FMT-AM, para a realização de um hemograma (R\$2,35) e uma dosagem de albumina sérica (R\$1,96), conclui-se que **[hemoconcentração absoluta+ hipoalbuminemia]** apresentou um bom desempenho (S=76,7% e E=100,0%) e custo razoável (R\$ 4,31), enquanto que **[\Deltahematócrito \geq 10% + hipoalbuminemia]** ofereceu melhor desempenho (S=87,5% e E=100,0%), porém a um custo pouco mais elevado (R\$ 6,66). A vantagem da primeira opção é que, além do menor custo, o paciente pode ser submetido a uma única coleta de sangue, o que facilitaria sobremaneira a assistência clínica e seria suficiente para a classificação do caso.

Desta maneira, a combinação **[hemoconcentração absoluta + hipoalbuminemia]** pode funcionar satisfatoriamente como um novo critério de extravasamento capilar na FHD, necessitando, porém, de novos estudos que confirmem sua validade externa.

5.5 FASE A: CONCLUSÕES

1. A VSFHA, no contexto da epidemia de dengue em Manaus, em 2001, apresentou sensibilidade estimada de 100% para a captação dos casos potencialmente graves e permitiu a detecção precoce da febre hemorrágica do dengue (FHD) e de formas atípicas;
2. A definição da síndrome febril hemorrágica aguda (SFHA) possibilitou a organização dos serviços de saúde destinados à assistência dos pacientes com suspeita de dengue, a padronização da conduta médica adotada e, conseqüentemente, a ausência de óbitos no centro de referência;
3. Prova do laço positiva, gengivorragia e epistaxe foram as manifestações hemorrágicas mais comuns, enquanto que a metrorragia foi o sangramento mais freqüente entre as mulheres;
4. Não foi observada associação entre o nível de plaquetimetria e o tipo de sangramento em pacientes com dengue clássico e FHD. No entanto, pacientes com prova do laço positiva, hematêmese e/ou equimose apresentaram plaquetopenia mais intensa e foram mais freqüentes no grupo FHD;
5. Ainda que todos os pacientes acompanhados tenham apresentado sangramento e 90% deles, plaquetopenia, o uso de hemoderivados foi bastante restrito, demonstrando a eficácia do tratamento conservador;

6. A combinação **hemoconcentração absoluta + hipoalbuminemia** pode funcionar satisfatoriamente como um novo critério de extravasamento capilar na FHD, necessitando, porém, de estudos que confirmem sua validade externa.

6 FASE B: ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL ICTÉRICA E/OU HEMORRÁGICA AGUDA (VSFIHA)



“... Como um rio, que nasce de outros, saber seguir, junto com outros sendo e noutros se prolongando e construir o encontro com águas grandes do oceano sem fim...”

*Chiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)*

6.1 FASE B: OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o modelo de vigilância sindrômica implantado na rotina de um centro de referência, entre os anos de 2003 e 2005;
- Esclarecer a etiologia das doenças febris agudas que se apresentam com icterícia e/ou hemorragia;
- Descrever os principais aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das doenças febris agudas que se apresentam com icterícia e/ou hemorragia;
- Estimar o impacto desta abordagem sobre o percentual de diagnóstico etiológico alcançado entre os casos notificados;
- Monitorar o surgimento de doenças infecciosas emergentes que possam se apresentar com icterícia e/ou hemorragia

6.2 FASE B: PACIENTES E MÉTODOS

6.2.1 Definição de termos

Anemia: contagem absoluta de hemácias (hematimetria) inferior a $3,8 \times 10^6$ céls/mm³ para crianças, $4,0 \times 10^6$ céls/mm³ para mulheres e $4,5 \times 10^6$ céls/mm³ para homens;

Casos inconclusivos: casos que permaneceram sem definição etiológica mesmo após a realização dos exames específicos indicados para a situação e que não puderam ser contactados, por busca ativa, para a realização de novos testes;

Hemorragia: história ou presença de sangramentos ao exame físico, tais como prova do laço positiva, petéquias, equimose, gengivorragia, epistaxe, hemoptise, metrorragia, sangramento conjuntival, hematúria, hematêmese, melena ou hematoquezia;

Icterícia: evidência clínica de pigmentação da pele, mucosas ou urina por bilirrubina, conferindo coloração amarelada a estes sítios;

Insuficiência renal: dosagem de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL;

Lesão hepática: elevação das aminotransferases acima de três vezes o limite superior dos valores de referência, ou seja, $AST \geq 112$ U/L ou $ALT \geq 195$ U/L.

6.2.2 Definição de caso ²³²

Síndrome Febril Ictérica Aguda (SFIA): paciente acima de um ano de idade, com relato de febre (mensurada ou não) com duração de até três semanas e sinais clínicos de icterícia;

Síndrome Febril Hemorrágica Aguda (SFHA): paciente acima de um ano de idade, com relato de febre (mensurada ou não) com duração de até três semanas e apresentando um ou mais sinais de hemorragia;

Síndrome Febril Íctero-hemorrágica Aguda (SFIHA): paciente acima de um ano de idade, com relato de febre (mensurada ou não) com duração de até três semanas, apresentando icterícia e hemorragia, conforme definições anteriores.

6.2.3 Critérios de exclusão

Para o fechamento do caso, foram excluídos aqueles pacientes cujo processo de investigação clínica concluiu tratar-se de alguma das seguintes condições:

- Hepatopatia crônica;
- Síndrome hemorrágica de etiologia não-infecciosa;
- Intoxicações agudas;
- Neoplasias;
- Doenças hematológicas;
- Doenças auto-imunes;

- Acidentes por animais peçonhentos;
- Abscesso hepático ou doenças das vias biliares;
- Tuberculose;
- Aids

Foram excluídos ainda os pacientes menores de um ano de idade pela possibilidade de confusão com a icterícia fisiológica do recém-nascido e as pacientes grávidas, pelos fenômenos colestáticos próprios da gravidez.

O único objetivo da exclusão destes pacientes foi o de aumentar a possibilidade de se avaliar os fenômenos clínicos e laboratoriais desencadeados exclusivamente pelas doenças infecciosas, sem a presença destes fatores de confusão, nesta fase piloto.

No futuro, porém, todos os pacientes que preencherem as definições de caso deverão ser incluídos na VSFIHA.

6.2.4 Manual de vigilância de síndromes febris ictéricas e/ou hemorrágicas agudas

Como substrato teórico para os profissionais de saúde a serem incluídos no sistema de vigilância sindrômica no Estado do Amazonas, técnicos da FMT-AM e do antigo CENEPI (hoje SVS) elaboraram um documento para orientação das práticas clínicas e de vigilância epidemiológica de síndromes febris ictéricas e/ou hemorrágicas agudas (VSFIHA).

Partindo-se das definições de febre, icterícia e hemorragia, o manual abordava sucintamente os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais

das principais doenças envolvidas na VSFIHA, além das instruções para o adequado preenchimento da ficha de notificação, o fluxo de informações do sistema e casos clínicos para estudo e discussão. Este manual foi fornecido gratuitamente, em meio impresso e eletrônico, a todos os participantes dos treinamentos e às unidades de vigilância epidemiológica.

6.2.5 Ficha de notificação

A VSFIHA utilizou uma ficha padronizada para a notificação dos casos, elaborada e testada por técnicos da FMT-AM e CENEPI (Anexo L).

Durante o período do estudo, a notificação, a coleta e o banco de dados funcionaram paralelamente ao SINAN, não interferindo na notificação por agravos.

Na ocorrência de casos que se enquadraram nas definições de SFIA, SFHA ou SFIHA, os médicos assistenciais ou enfermeiros notificaram o caso para o Núcleo Hospitalar de Epidemiologia (NHE) da FMT-AM, e este para as secretarias municipal e estadual de saúde. Utilizando-se as principais hipóteses diagnósticas fornecidas pelo notificador, fez-se o preenchimento da ficha de investigação do SINAN.

6.2.6 Capacitação dos profissionais de saúde

Entre julho de 2002 e dezembro de 2004 foram realizados quatro treinamentos em VSFIHA para os profissionais de saúde, em Manaus, abrangendo aproximadamente 60 profissionais de nível superior.

Na FMT-AM, foram capacitados aproximadamente 50 profissionais de saúde, entre médicos, enfermeiros, bioquímicos, estagiários do curso de Medicina, técnicos de enfermagem e da vigilância epidemiológica. Estes profissionais, especialmente os médicos e enfermeiros, foram os responsáveis pelas notificações das síndromes durante todo o período do estudo.

O objetivo dos treinamentos foi, não apenas apresentar a proposta de vigilância por síndromes, mas estabelecer um ordenamento da suspeita diagnóstica diante da identificação de cada síndrome em estudo, como é apresentado na figura 16.



Figura 16: Algoritmo de investigação do sistema de vigilância sindrômica de doenças febris ictericas e/ou hemorrágicas agudas (V-SFIHA), implantado na FMT-AM

6.2.7 População estudada

Foi selecionada a totalidade dos pacientes notificados na FMT-AM, desde a implantação da proposta, em outubro de 2003 e até janeiro de 2005, a fim de contemplar homogeneamente os períodos de sazonalidade (estação seca e estação chuvosa) das diversas doenças infecciosas em estudo.

6.2.8 Coleta de amostras biológicas

Estando o paciente entre os primeiros cinco dias de doença, foram coletadas duas amostras de sangue periférico de 10 mL, por punção venosa a vácuo (sistema Vacutainer®), sendo uma para isolamento viral ou reação em cadeia da polimerase (PCR) (armazenada a -70°C) e outra para os demais testes necessários à elucidação diagnóstica do caso (hemograma, bioquímica do sangue, pesquisa de plasmódio, hemocultura ou exames sorológicos), de acordo com a indicação do médico responsável. Sempre que possível, uma nova amostra de sangue de 5mL foi coletada após a primeira semana de doença para a realização dos testes sorológicos pareados.

Estando o paciente com mais de sete dias de doença, foram coletadas duas amostras de sangue de 10 mL, por punção venosa a vácuo (sistema Vacutainer®), sendo uma para os exames específicos e a outra para os exames inespecíficos (hemograma, bioquímica do sangue, pesquisa de plasmódio ou hemocultura), conforme a avaliação médica. Excepcionalmente, uma nova amostra de sangue de 5mL foi coletada após a segunda semana de doença (fase de convalescença), para confirmação

diagnóstica, quando o resultado da primeira amostra mostrou-se indeterminado.

Em caso de óbito, foi realizada a autópsia no Laboratório de Anatomia Patológica da FMT-AM e os espécimes foram estudados em relação aos seus aspectos histopatológicos, imunohistoquímicos (dengue e febre amarela), microbiológicos (cultura para bactérias, fungos ou arbovírus) e sorológicos (dengue, febre amarela, leptospirose, hantavirose e hepatites virais), conforme a indicação.

6.3 FASE B: RESULTADOS

Entre 01 de outubro de 2003 a 31 de janeiro de 2005 foram notificados na FMT-AM 229 casos de síndrome febril icterícia e/ou hemorrágica aguda, sendo que 158 foram analisados.²³³

O tempo de doença (> 21 dias) e a não-realização dos exames específicos foram os principais motivos para a exclusão dos pacientes. Cinco pacientes portadores de doença crônica (dois com hepatite viral crônica, um com anemia falciforme e outro com neoplasia de vias biliares), além de dois pacientes com abscesso hepático e três gestantes foram excluídos do estudo.

A figura 17 apresenta um resumo dos casos selecionados pela VSFIHA neste período.

Dentre as doenças que se manifestaram com febre, icterícia e/ou hemorragia, destacaram-se: hepatite viral aguda (HVA), leptospirose (LPT), malária (MAL), meningococemia (MNG), dengue (DEN), febre tifóide (FTF), sepse (SEP), febre amarela (FAS) e hantavirose (HAN).

Para a análise e comparação, os indivíduos foram subdivididos inicialmente nos grupos SFIA (n=108), SFHA (n=26) e SFIHA (n=24) e, a seguir, de acordo com o diagnóstico etiológico.

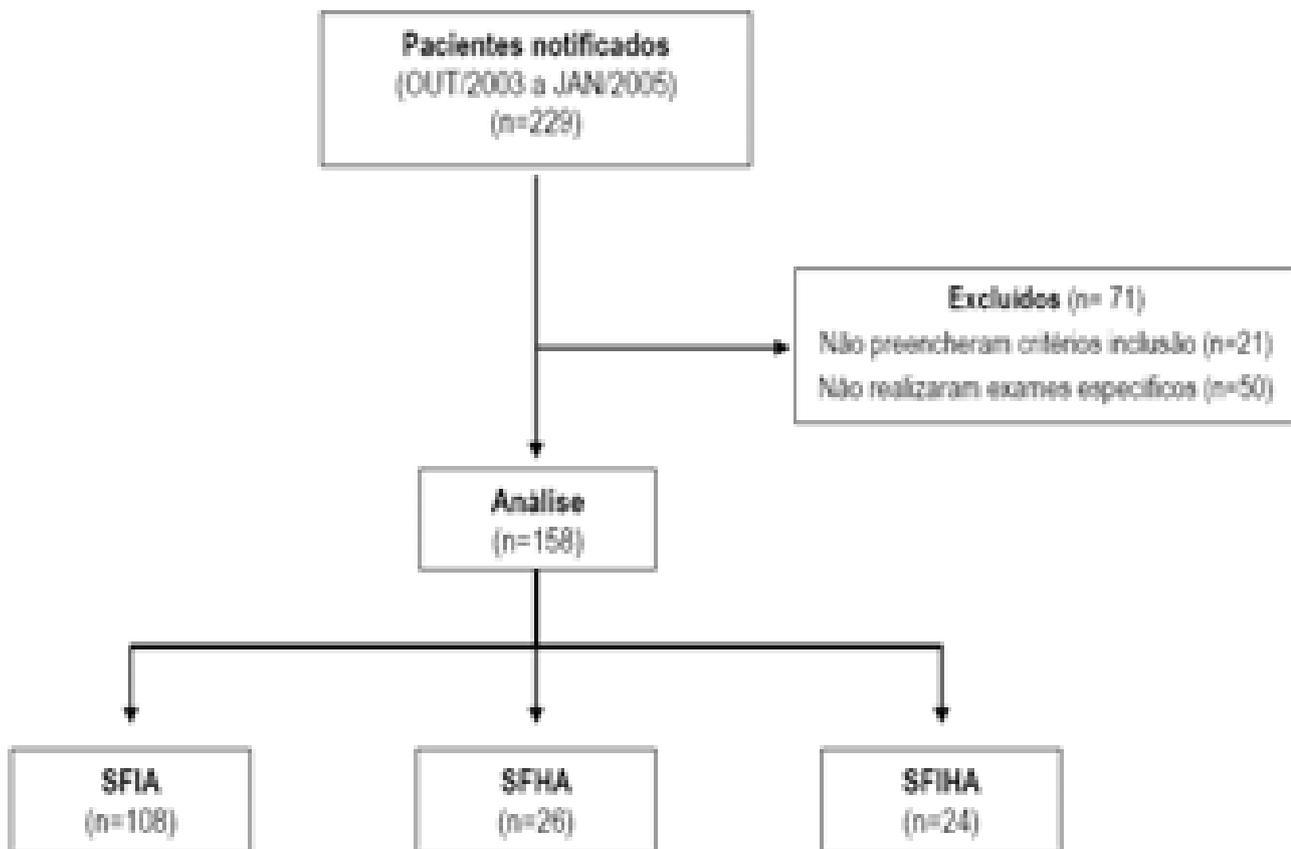


Figura 17: Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Íctero-Hemorrágica Aguda na FMT-AM

6.3.1 Características dos casos estudados de SFIA, SFHA ou SFIHA

As principais características dos casos estudados são apresentadas na Tabela 11.

Houve predominância do gênero masculino nos três grupos, porém sem atingir significância estatística.

Tabela 11

Características dos casos estudados de SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Características	SFIA (n=108)	SFHA (n=26)	SFIHA (n=24)	Total (n=158)	p ⁽¹⁾	
Gênero	Masculino	77 (71,3)	15 (56,7)	16 (66,7)	108 (68,4)	0,529
	Feminino	31 (28,7)	11 (42,3)	8 (33,3)	50 (31,6)	
Idade (anos)	20,2 ± 14,7	22,0 ± 16,6	28,3 ± 15,2	21,8 ± 15,2	<0,001	
Tempo entre início dos sintomas e notificação (dias)	8,5 ± 5,0	3,72 ± 2,1	8,3 ± 3,9	7,7 ± 4,8	<0,001	
Tempo entre notificação e conclusão do caso (dias)	54,7 ± 48,3	17,57 ± 29,8	31,0 ± 38,9	43,9 ± 46,1	<0,001	

Os dados apresentados nesta tabela estão expressos em n (%) ou $\bar{x} \pm s$

(1) Teste do Qui-quadrado, Fisher ou Kruskal-Wallis

A amostra dos grupos SFHA e SFIHA apresentou distribuição normal segundo a idade (Figura 18), enquanto que os indivíduos do grupo SFIA foram significativamente os mais jovens.

Tanto o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a notificação, quanto o tempo decorrido entre a notificação e a conclusão diagnóstica do caso, foram significativamente menores no grupo SFHA, quando comparado aos grupos SFIA e SFIHA.

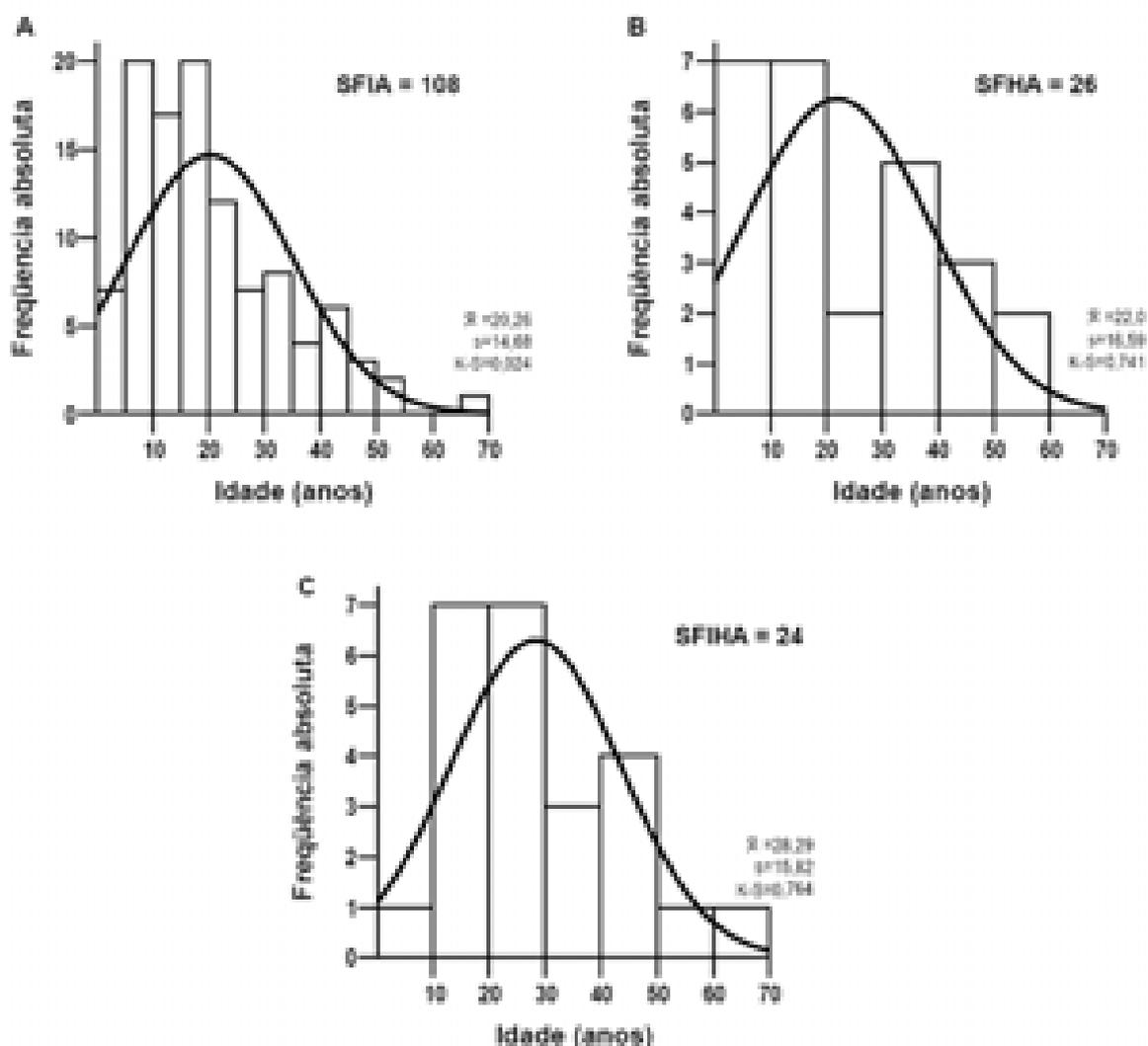


Figura 18: Distribuição por idade dos pacientes com síndrome febril ictérica (A), síndrome febril hemorrágica (B) e síndrome febril íctero-hemorrágica (C), hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Quanto à ocupação, 71,9% dos pacientes informaram ser estudantes e 9,0% relataram atividades relacionadas à agricultura ou extrativismo. Quanto à procedência, 143 (98,6%) indivíduos eram provenientes do Estado do Amazonas, sendo 128 (89,5%) de Manaus (Tabela 12).

Tabela 12

Distribuição das doenças febris ictericas e/ou hemorrágicas agudas, segundo o município de procedência dos pacientes hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

	HVA	LPT	MAL	MNG	DEN	FTF	SEP	FAS	HAN
Amazonas	76	20	16	11	11	4	2	2	1
Anori	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Autazes	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Carauari	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Careiro	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Coari	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Irlanduba	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Itacoatiara	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Manacapuru	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Manaus	70 ¹	19 ²	12	11	11 ²	3 ¹	2	0	0
Pres. Figueiredo	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Tapauá	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Outros estados	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Caracaraí (RR)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Salvador (BA)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	78	20	16	11	11	4	2	2	1

HVA=hepatite viral aguda; LPT=leptospirose; MAL=malária; MNG=meningococemia; DEN=dengue; FTF=febre tifóide; SEP=sepsis; FAS=febre amarela; HAN=hantavirose

(1) 1 caso de co-infecção febre tifóide e hepatite aguda por vírus A

(2) 1 caso de co-infecção dengue e leptospirose

6.3.2 Diagnóstico etiológico da SFIA, SFHA e SFIHA

A distribuição das síndromes identificadas por etiologia é apresentada na tabela 13.

Hepatite viral aguda, leptospirose e malária foram as principais causas de SFIA e SFIHA, enquanto dengue e meningococemia foram as principais causas de SFHA.

Tabela 13

Distribuição da SFIA, SFHA e SFIHA quanto ao diagnóstico etiológico, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Diagnóstico etiológico	SFIA (n=108) n (%)	SFHA (n=26) n (%)	SFIHA (n=24) n (%)	Total (n=158) n (%)
Hepatite viral aguda	71 (65,7)	0 (0,0)	6 (25,0)	77 (48,7)
Leptospirose	11 (10,2)	1 (3,8)	6 (25,0)	18 (11,4)
Malária	11 (10,2)	0 (0,0)	5 (20,8)	16 (10,1)
Meningococemia	0 (0,0)	10 (38,5)	1 (4,2)	11 (7,0)
Dengue	0 (0,0)	10 (38,5)	0 (0,0)	10 (6,3)
Febre tifóide	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,9)
Sepse	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (1,3)
Febre amarela	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (1,3)
Hantavirose	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,6)
Co-infecção	1 (0,9) ¹	0 (0,0)	1 (4,2) ²	2 (1,3)
Casos inconclusivos	11 (10,2)	4 (15,4)	1 (4,2)	16 (10,1)

(1) Febre tifóide e hepatite aguda por VHA

(2) Dengue e leptospirose

Como foram analisadas apenas as informações clínico-laboratoriais discriminadas nas fichas de notificação da VSIHA, não houve dados suficientes para classificar os casos de dengue como DC ou FHD.

Apenas dois casos de febre amarela foram notificados pela VSIHA neste período, porém com 100% de letalidade.

Durante o ano de 2004, foi diagnosticado, pela primeira vez, um caso de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) no Estado do Amazonas, e este paciente foi notificado pela VSFIHA como um caso de SFHA (Figuras 19 e 20). A partir da identificação deste caso-índice, outros dois casos oligossintomáticos foram confirmados e um óbito foi vinculado à infecção por hantavírus, dentro de um mesmo aglomerado familiar. Estes quatro casos foram publicados em 2006 (Anexo M).

Em dois pacientes foram identificadas infecções simultâneas: um com febre tifóide e hepatite aguda pelo VHA e outro com dengue e leptospirose. Nenhum dos casos de co-infecção evoluiu para óbito. No primeiro caso, chamou a atenção o elevado nível das aminotransferases (>2000 U/L) em um adolescente com SFIA (12 dias de evolução) e diagnóstico inicial de febre tifóide, o que desencadeou a avaliação sorológica para hepatites virais agudas. No segundo caso, a presença precoce de icterícia e insuficiência renal em uma paciente com SFIHA (quatro dias de evolução) e diagnóstico clínico inicial de dengue, sem evidência de choque, gerou a investigação de outras doenças.

Dezesseis (10,1%) pacientes permaneceram sem definição etiológica (casos inconclusivos), a despeito da realização de exames específicos, sendo 11 (10,2%) do grupo SFIA, 4 (15,4%) do grupo SFHA e 1 (4,2%) do grupo SFIHA.

Todos os pacientes que evoluíram para o óbito foram autopsiados, tendo a causa básica elucidada como mostra a tabela 14.



Figura 19: Prova do laço positiva (setas) em paciente com síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), hospitalizado na FMT-AM



Figura 20: Radiografia de tórax em paciente com síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), hospitalizado na FMT-AM, evidenciando o comprometimento pulmonar difuso

A letalidade geral nesta fase do estudo foi 5,7% (nove casos), sendo seis casos (25%) no grupo SFIHA, dois casos no grupo SFIA e um caso no grupo SFHA. A maior letalidade observada entre os casos notificados foi por febre amarela (100%), seguido de sepse (50%) e meningococemia (9,1%).

Tabela 14

Diagnóstico etiológico, gênero e óbitos em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Etiologia	Masculino (n=108) n (%)	Feminino (n=50) n (%)	Óbitos (n=9) n/total (%)
Hepatite viral aguda	52 (48,1)	25 (50,0)	2 (22,2)
Leptospirose	15 (13,9)	3 (6,0)	2 (22,2)
Malária	9 (8,3)	7 (14,0)	1 (11,1)
Meningococemia	9 (8,3)	2 (4,0)	1 (11,1)
Dengue	3 (2,8)	7 (14,0)	0 (0,0)
Febre tifóide	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sepse	1 (0,9)	1 (2,0)	1 (11,1)
Febre amarela	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (22,2)
Hantavirose	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inconclusivos	12 (11,1)	4 (8,0)	0 (0,0)

SFIA= síndrome febril icterica aguda

SFHA= síndrome febril hemorrágica aguda

SFIHA= síndrome febril íctero-hemorrágica aguda

6.3.3 Estudo clínico da SFIA, SFHA e SFIHA

Lesão hepática, colúria e mioartralgia foram as manifestações clínico-laboratoriais mais freqüentes, sendo as duas primeiras significativamente mais presentes no grupo SFIA (Tabela 15).

A icterícia (Figuras 21 e 22) não foi incluída nesta tabela por se tratar de um critério na definição de caso, sendo identificada em todos os indivíduos

dos grupos SFIA e SFIHA. Hepatite viral aguda, leptospirose e malária foram as doenças que mais cursaram com icterícia. Em alguns dos pacientes com diagnóstico de leptospirose foi identificado o padrão rubínico da icterícia das escleras, resultante da congestão conjuntival e impregnação por bilirrubina (Figuras 23 e 24).

Tabela 15

Manifestações clínico-laboratoriais em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Achados clínicos e laboratoriais	SFIA n/total (%)	SFHA n/total (%)	SFIHA n/total (%)	Total n/total (%)	p ⁽¹⁾
Lesão hepática	76/101 (75,2)	0/16 (0,0)	13/24 (54,2)	89/141 (63,1)	<0,001
Colúria	84/89 (94,4)	0/21 (0,0)	20/22 (90,9)	104/132 (78,8)	<0,001
Mioartralgia	35/90 (38,9)	11/21 (52,4)	15/22 (68,2)	61/133 (45,9)	0,038
Anemia	30/87 (34,5)	9/19 (47,4)	8/22 (36,4)	47/128 (36,7)	0,572
Dor abdominal intensa	20/87 (23,0)	4/21 (19,4)	8/22 (36,4)	32/130 (24,6)	0,348
Insuficiência renal	12/51 (23,5)	7/20 (35,0)	10/19 (52,6)	29/90 (32,2)	0,065
Hepatomegalia	16/87 (18,4)	1/21 (4,8)	7/22 (31,8)	24/130 (18,5)	0,073
Insuficiência respiratória	3/87 (3,4)	3/21 (14,3)	2/22 (9,1)	11/130 (8,5)	0,147
Manifestação neurológica	1/87 (1,1)	7/21 (33,3)	3/22 (13,6)	11/130 (8,5)	<0,001
Exantema	1/87 (1,1)	3/21 (14,3)	1/22 (4,5)	5/130 (3,8)	0,019
Esplenomegalia	0/87 (0,0)	0/21 (0,0)	2/22 (9,1)	2/130 (1,5)	0,007

SFIA= síndrome febril icterica aguda

SFHA= síndrome febril hemorrágica aguda

SFIHA= síndrome febril íctero-hemorrágica aguda

(1) Teste do Qui-quadrado ou Fisher

As manifestações neurológicas e o exantema estiveram mais presentes no grupo SFHA ($p < 0,001$ e $p = 0,019$, respectivamente), enquanto que a esplenomegalia foi mais freqüente no grupo SFIHA ($p = 0,007$). Quarenta e nove pacientes (31,4%) apresentaram manifestações hemorrágicas, sendo a hemorragia cutânea (Figuras 25 e 26) e a prova do laço positiva as mais freqüentes.



Figura 21: Icterícia em paciente com hepatite fulminante pelo VHB, hospitalizado na FMT-AM



Figura 22: Icterícia em paciente com febre amarela grave, hospitalizado na FMT-AM



Figura 23: Icterícia e congestão conjuntival em paciente com leptospirose, hospitalizado na FMT-AM



Figura 24: Icterícia e congestão conjuntival em paciente com leptospirose, hospitalizado na FMT-AM



Figura 25: Equimose após venopunção, em antebraço de paciente com febre amarela grave, hospitalizado na FMT-AM



Figura 26: Sufusões hemorrágicas no membro inferior esquerdo de paciente com meningococemia, hospitalizado na FMT-AM

Dengue, meningococemia e leptospirose foram as doenças que mais se associaram à presença de sangramentos (Tabela 16).

Tabela 16

Tipos de manifestações hemorrágicas observadas em pacientes SFHA e SFIHA, segundo o diagnóstico etiológico, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Diagnóstico etiológico	H. cutânea n	H. digestiva n	H. mucosa n	H. pulmonar n	Torniquete n	Total n/total
Dengue	6	1	2	0	9	10/10
Leptospirose	3	1	4	2	0	7/18
Hepatite viral aguda	2	3	2	0	1	6/77
Malária	2	0	4	0	0	5/16
Meningococemia	11	0	2	0	8	11/11
Sepse	2	1	0	1	1	2/2
Febre amarela	1	1	2	0	0	2/2
Hantavirose	1	0	0	0	1	1/1
Febre tifóide	0	0	0	0	0	0/2
Casos inconclusivos	3	2	1	0	2	5/16
Total	31	9	17	3	22	49/156

Quanto à associação entre as manifestações clínico-laboratoriais e o óbito, observou-se, na análise univariada, que a presença de insuficiência renal esteve associada a 12 vezes mais chance de evolução fatal (OR=12,6; $p=0,004$), seguida de insuficiência respiratória (OR=9,2; $p=0,008$) e presença de hemorragia (OR=7,6; $p=0,005$). Na análise multivariada, porém, notamos que apenas a presença de lesão hepática, independentemente, aproximou-se da significância estatística (OR=17,7; $p=0,065$). Estes dados são apresentados na tabela 17.

Tabela 17

Modelos de regressão logística (análise multivariada) da associação entre manifestações clínico-laboratoriais e óbito em nove pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

	n	OR (IC _{95%})	p	OR (IC _{95%}) ajustada	p
Hemorragia	7	7,6 (1,6 – 35,1)	0,005	0,1 (0,1 – 37)	0,493
Insuficiência renal	6	12,6 (1,6 – 100,0)	0,004	22,5 (0 – 390)	0,996
Lesão hepática	5	1,0 (0,2 – 3,9)	1,0	17,7 (0,8 – 376)	0,065
Dor abdominal intensa	3	1,8 (0,5 – 7,3)	0,406	3,8 (0,3 – 505)	0,596
Insuficiência respiratória	3	9,2 (2,7 – 31,6)	0,008	25,9 (0,5 – 1363)	0,108
Manifestação neurológica	3	6,5 (1,8 – 23,6)	0,020	7,6 (0,3 – 209)	0,230
Hepatomegalia	2	1,5 (0,3 – 6,8)	0,640	17,7 (0,1 – 4483)	0,308

6.3.4 Fatores de exposição relacionados à SFIA, SFHA e SFIHA

Os possíveis fatores de exposição perguntados ao paciente pelo notificador são apresentados na tabela 18 e distribuídos segundo a etiologia.

O contato com alagamentos, lama ou coleções de água parada foi o tipo mais freqüente de exposição, relatado por 20,8% dos pacientes, seguido do contato com casos clínicos semelhantes (10,4%), com roedores (9,7%) e exposição à mata primária (8,4%).

É interessante notar que, entre os casos de leptospirose, 61,1% deles relatou contato com alagamentos, lama ou coleções de água parada, enquanto 27,8%, com roedores. Ambos os pacientes com febre amarela informaram incursões à mata primária, assim como exposição a alagamentos/água parada e contato com casos semelhantes. O paciente com hantavirose também referiu múltiplas exposições (contato com alagamentos, roedores, mata primária e casos clínicos semelhantes).

Tabela 18

Diagnóstico etiológico e fatores de exposição em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

	Exposição lama / água n/total (%)	Contato casos n/total (%)	Contato com roedores n/total (%)	Incurção à mata n/total (%)
Hepatite viral aguda	6/77 (7,8)	9/77 (11,7)	1/77 (1,3)	3/77 (3,9)
Leptospirose	11/18 (61,1)	0/18 (0,0)	5/18 (27,8)	2/18 (11,1)
Malária	3/16 (18,7)	2/16 (12,5)	1/16 (6,3)	2/16 (12,5)
Meningococemia	0/11 (0,0)	0/11 (0,0)	1/11 (9,1)	1/11 (9,1)
Dengue	1/10 (10,0)	1/10 (10,0)	0/10 (0,0)	1/10 (10,0)
Febre tifóide	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)
Sepse	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)
Febre amarela	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)	2/2 (100,0)
Hantavirose	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Inconclusivos	6/16 (37,5)	1/16 (6,2)	3/16 (18,8)	1/16 (6,2)

A cobertura vacinal informada pelos pacientes foi 35,3% para febre amarela e 26,9% para hepatite B. Nas crianças (<12 anos), a cobertura informada foi 59,1% e 72,1%, respectivamente. Nenhum dos pacientes apresentou cartão de vacinação e, aproximadamente 38,0%, ignorava seu estado vacinal.

6.3.5 Perfil laboratorial da SFIA, SFHA e SFIHA

O hemograma, ponto de partida da investigação laboratorial nas doenças infecciosas, mostrou diferenças relevantes entre as síndromes e doenças estudadas, assim como os exames da bioquímica do sangue.

Na figura 27, mostra-se que os pacientes com doenças bacterianas (meningococemia, leptospirose e sepse) apresentaram contagem absoluta de leucócitos significativamente mais alta que os demais, enquanto que a totalidade dos casos de doenças virais (hepatite, dengue e febre amarela) apresentou leucometria normal. A neutrofilia foi mais significativa em pacientes com leptospirose e meningococemia, enquanto que a linfocitose foi mais marcante entre os pacientes com dengue.

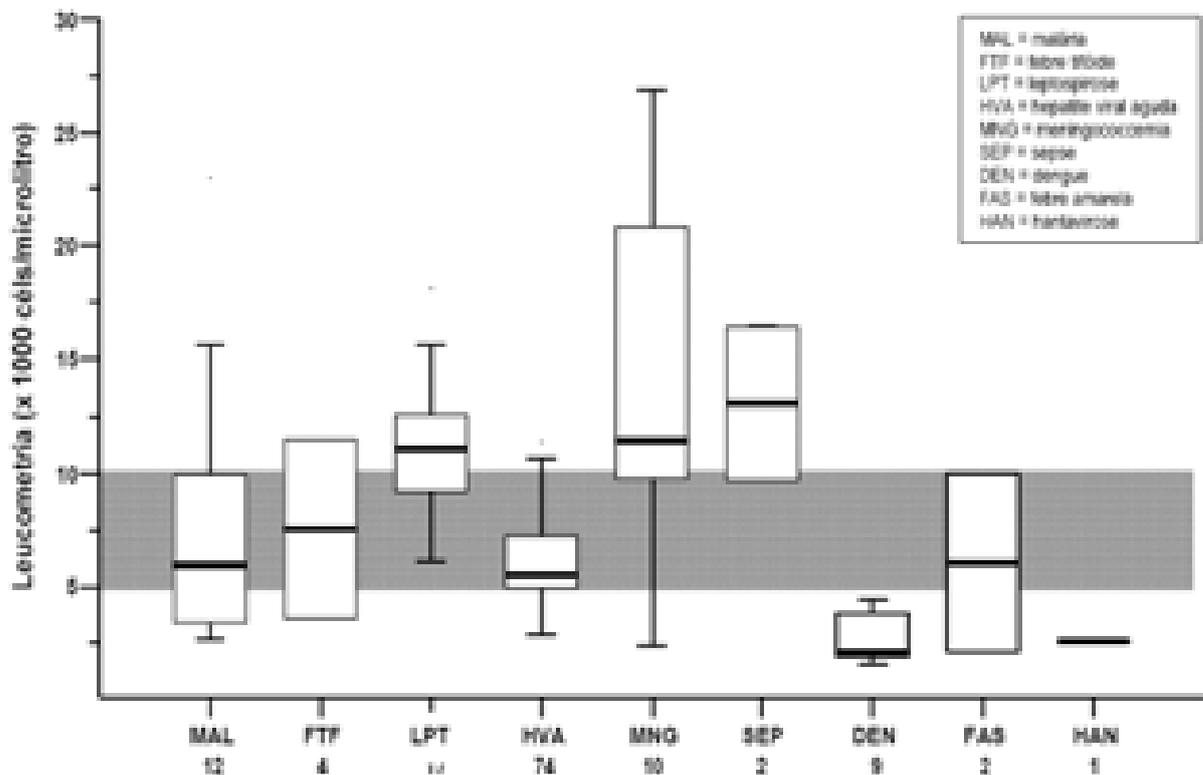


Figura 27: Leucometria em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005, segundo o diagnóstico etiológico (área em cinza representa os valores normais de referência; os números abaixo de cada etiologia representam o n analisado)

Quanto à contagem de plaquetas, observa-se que pacientes com malária, leptospirose, meningococemia, dengue e febre amarela apresentaram

plaquetopenia, enquanto que a maioria dos indivíduos com febre tifóide e hepatite viral tinha plaquetimetria normal (Figura 28).

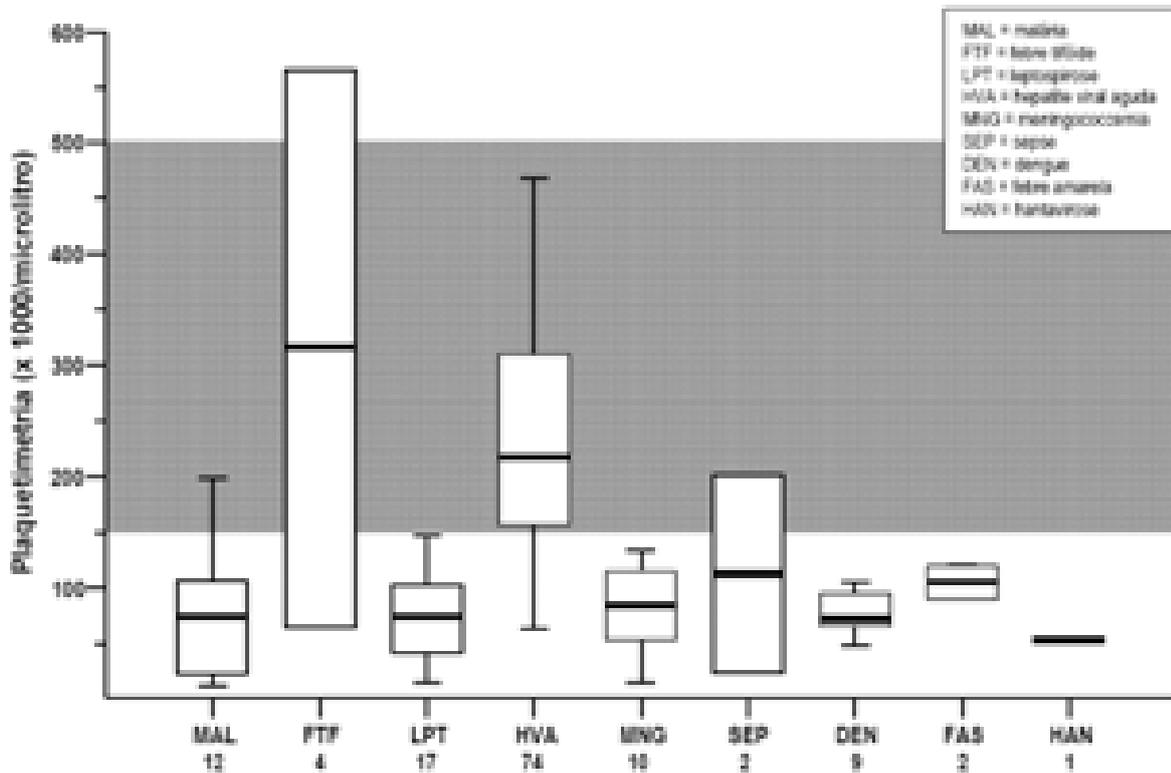


Figura 28: Plaquetimetria em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005, segundo o diagnóstico etiológico (área em cinza representa os valores normais de referência; os números abaixo de cada etiologia representam o n analisado)

Em relação à hiperbilirrubinemia, apenas os pacientes com febre tifóide e dengue apresentaram níveis normais. As doenças que determinaram maior aumento das bilirrubinas, principalmente às custas da fração direta, foram a malária, a leptospirose e a sepsis (Figura 29).

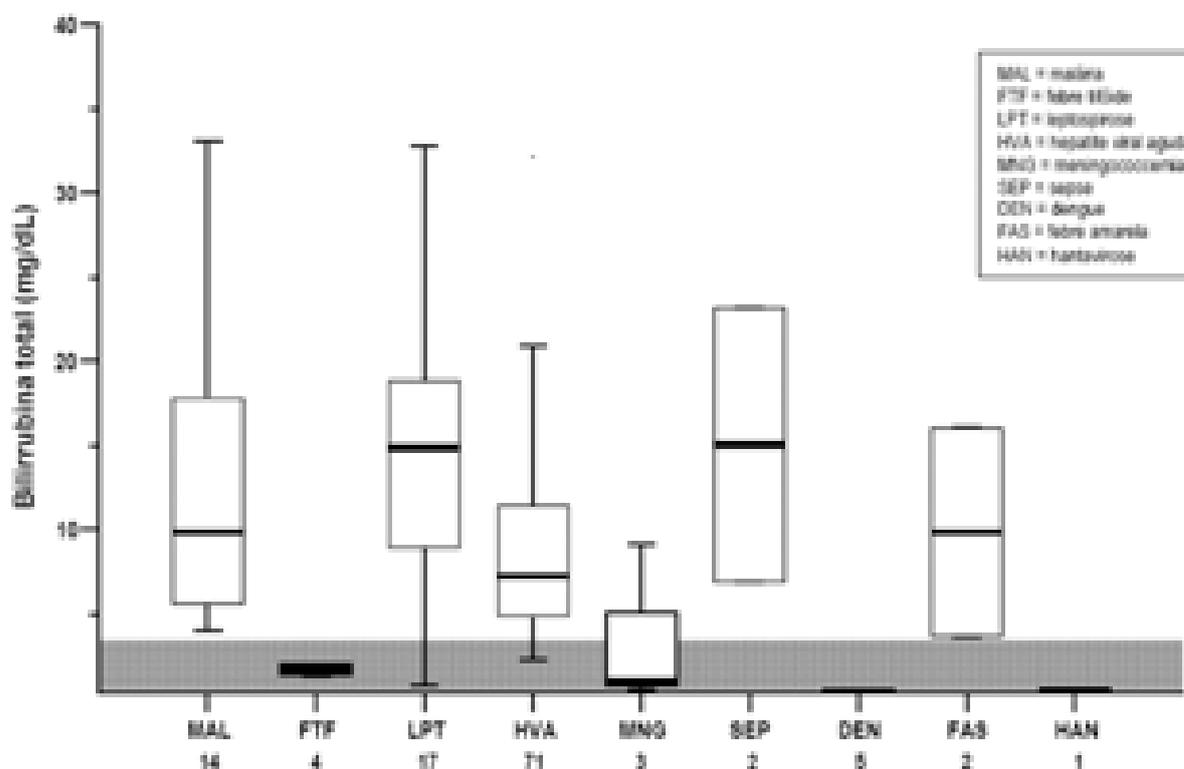


Figura 29: Bilirrubina total em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005, segundo o diagnóstico etiológico (área em cinza representa os valores normais de referência; os números abaixo de cada etiologia representam o n analisado)

As aminotransferases estiveram significativamente mais elevadas nos pacientes com hepatite viral aguda e febre amarela. A figura 30, apresenta o comportamento da ALT entre as doenças estudadas. Quando analisada a relação AST/ALT (Figura 31), observa-se que o comprometimento hepático predominante foi mais significativo nos pacientes com malária e hepatite viral, enquanto que nas demais doenças nota-se a maior elevação de AST em relação à ALT.

A elevação da creatinina foi mais evidente nos pacientes com leptospirose, seps e febre amarela.

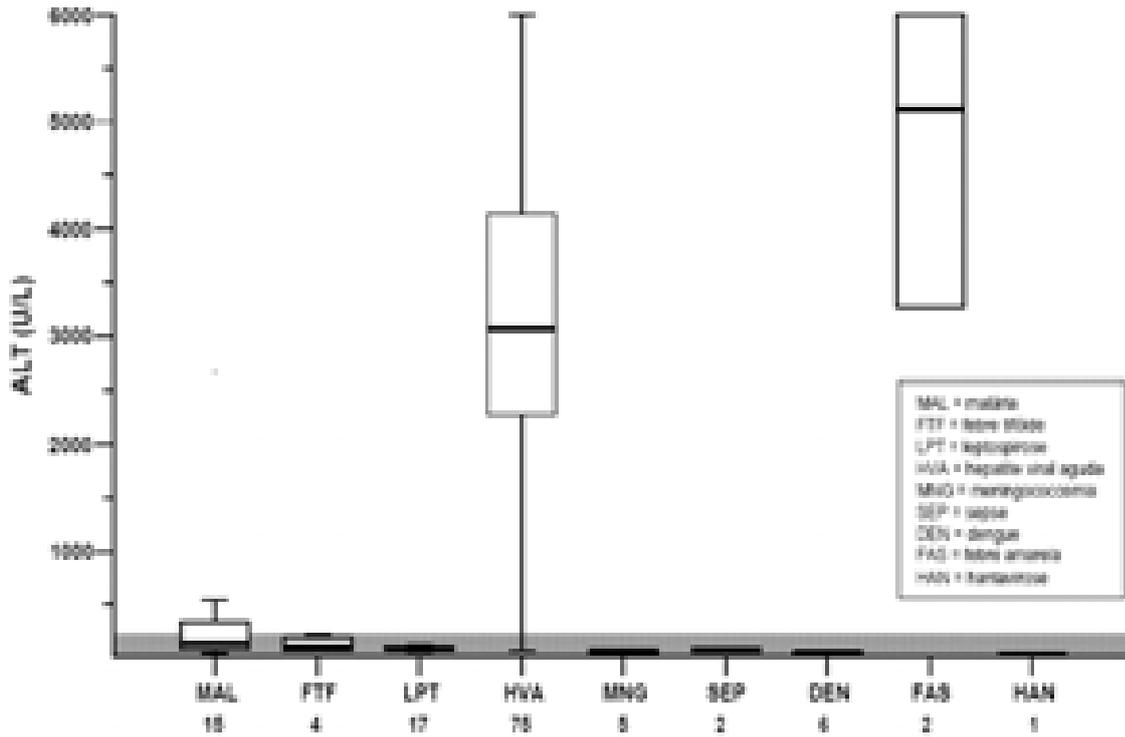


Figura 30: ALT em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005, segundo o diagnóstico etiológico (área em cinza representam os valores normais de referência; os números abaixo de cada etiologia representam o n analisado)

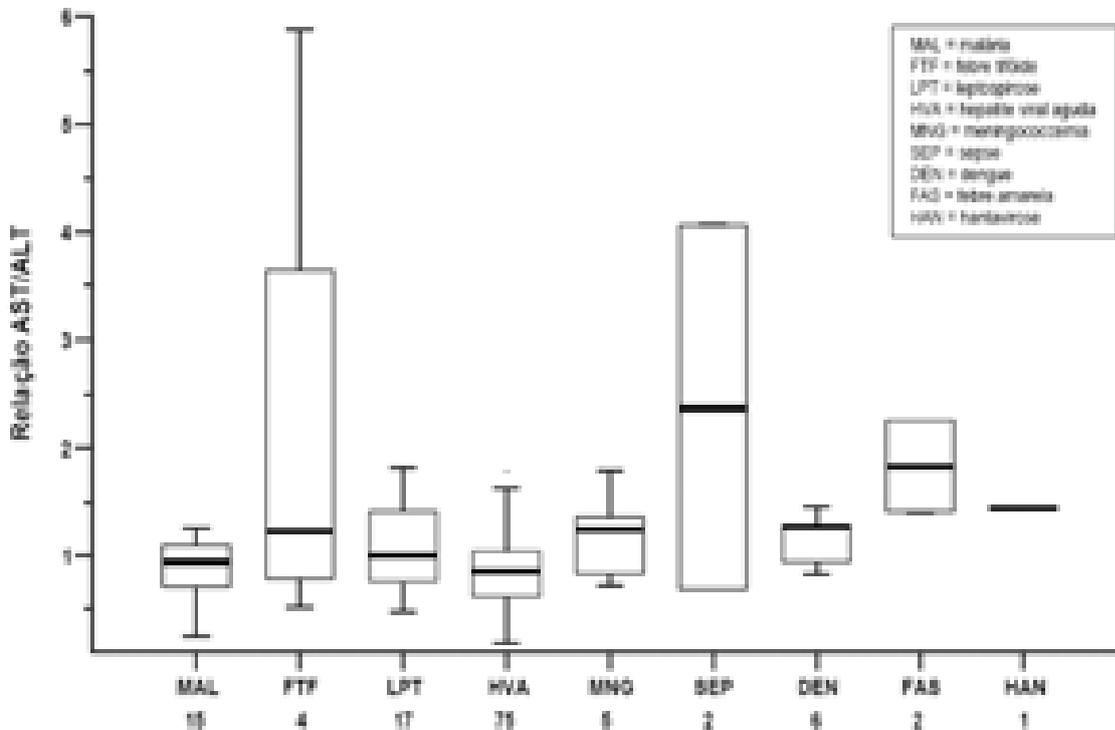


Figura 31: Relação AST/ALT em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005, segundo o diagnóstico etiológico (os números abaixo de cada etiologia representam o n analisado)

Todas as variáveis apresentadas procederam de amostras sem distribuição normal e com diferença estatisticamente significativa quando tiveram suas médias comparadas entre as doenças em estudo ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis).

No que tange aos exames específicos (Tabela 19), a pesquisa de plasmódio foi o teste mais utilizado no estudo (100% dos casos), seguido da pesquisa de marcadores para as hepatites virais (58,2%) e da hemocultura (27,8%).

A pesquisa de anticorpos para hantavirose, a coprocultura e o estudo do líquido foram os exames menos solicitados.

O maior percentual de positividade entre os exames específicos realizados foi dos marcadores para hepatites virais (84,8%), seguido da sorologia para leptospirose (59,4%) e da pesquisa de plasmódio (10,2%). Entre os pacientes com diagnóstico de hepatite viral aguda ($n=77$), seis (7,8%) apresentaram infecção pelo VHB e 71 (92,2%), pelo VHA.

Além disso, pela abordagem sindrômica, 20 pacientes foram testados para febre amarela, sendo apenas dois positivos, enquanto quatro pacientes foram testados para hantavirose, sendo apenas um positivo.

Tabela 19

Distribuição dos exames específicos em pacientes com SFIA, SFHA e SFIHA, hospitalizados na FMT-AM, entre outubro/2003 e janeiro/2005

Exames específicos		SFIA (n=108) n (%)	SFHA (n=26) n (%)	SFIHA (n=24) n (%)	Total (n=158) n (%)
Pesquisa de plasmódio	Positiva	11 (10,2)	0 (0,0)	5 (20,8)	16 (10,1)
	Negativa	97 (89,8)	26 (100,0)	19 (79,2)	141 (89,9)
	Não realizada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hemocultura	Positiva	3 (2,8)	7 (26,9)	3 (12,5)	13 (8,2)
	Negativa	15 (13,9)	11 (42,3)	5 (20,8)	31 (19,6)
	Não realizada	90 (83,3)	8 (30,8)	16 (66,7)	114 (72,2)
IgM anti-dengue	Positiva	0 (0,0)	10 (38,4)	1 (4,2) ¹	11 (7,0)
	Negativa	1 (0,9)	8 (30,8)	3 (12,5)	12 (7,6)
	Não realizada	107 (99,1)	8 (30,8)	20 (83,3)	135 (85,4)
IgM anti-febre amarela	Positiva	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (1,3)
	Negativa	9 (8,3)	3 (11,5)	6 (25,0)	18 (11,4)
	Não realizada	99 (91,7)	23 (88,5)	16 (66,7)	138 (87,3)
Marcadores de hepatites	Positiva	72 (66,7)	0 (0,0)	6 (25,0)	78 (49,3)
	Negativa	8 (7,4)	0 (0,0)	6 (25,0)	14 (8,9)
	Não realizada	28 (25,9)	26 (100,0)	12 (50,0)	66 (41,8)
IgM anti-hantavirose	Positiva	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Negativa	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	3 (1,9)
	Não realizada	108 (100,0)	22 (84,6)	24 (100,0)	154 (97,5)
IgM anti-leptospirose	Positiva	11 (10,2)	1 (3,8)	7 (29,2)	19 (12,1)
	Negativa	8 (7,4)	3 (11,5)	2 (8,3)	13 (8,2)
	Não realizada	89 (82,4)	22 (84,6)	15 (62,5)	126 (79,7)
Exame do líquido	Positivo	0 (0,0)	9 (34,6)	1 (4,2)	10 (6,3)
	Negativo	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (4,2)	4 (2,5)
	Não realizado	108 (100,0)	14 (53,8)	22 (91,6)	144 (91,2)
Coprocultura	Positiva	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Negativa	3 (2,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	4 (2,5)
	Não realizada	104 (96,3)	25 (96,2)	24 (100,0)	153 (96,9)

(1) Paciente com co-infecção (dengue e leptospirose)

6.4 FASE B: DISCUSSÃO

Este sistema de abordagem sindrômica representou a segunda experiência brasileira para o monitoramento de doenças febris íctero-hemorrágicas agudas, precedida apenas pela do Estado do Paraná.⁶²

Uma grande fragilidade deste sistema foi a ficha de notificação implantada. Observou-se preenchimento irregular de diversos itens, principalmente aqueles relacionados à data de início dos sintomas, história epidemiológica, situação vacinal, manifestações clínicas e hipóteses diagnósticas secundárias.

No estudo realizado por Ferreira¹²⁴, foi encontrada uma frequência de 19,9% de casos de SFIHA entre todos os internados na FMT-AM, no período de 2000 a 2002. Se esta frequência tivesse se repetido entre OUT/2003 e JAN/2005, quando aproximadamente 2700 pacientes foram internados, deveria ter ocorrido um total de 553 notificações, ou seja, mais que o dobro das notificações recebidas e avaliadas neste estudo.

Assim, estima-se que mais da metade dos casos de SFIA, SFHA ou SFIHA hospitalizados na FMT-AM, durante o período do estudo, não tenha sido notificada por esta abordagem, possivelmente em virtude do pronto diagnóstico etiológico, da menor gravidade dos casos ou simplesmente da não-adesão à ficha de notificação.

Alguns estudos demonstram que a fragilidade dos sistemas de vigilância baseados na notificação passiva dos agravos é resultado, principalmente, da desmotivação e da não-adesão às fichas de notificação pelos profissionais de saúde, o que pode ser contornado não apenas pela capacitação e

sensibilização regular destes indivíduos, mas também pela simplificação dos instrumentos e dos meios de informação.²³⁴⁻²³⁷

Diferentemente do que se experimentou com a abordagem de SFHA durante a epidemia de dengue de 2001, a VSFIHA não proporcionou mudança de conduta no reconhecimento e encaminhamento de pacientes para o centro de referência, pois indivíduos apresentando febre, icterícia e hemorragia já são rotineiramente transferidos para uma unidade que possa lhes oferecer melhor assistência, independentemente do sistema proposto.

6.4.1 Características dos casos estudados de SFIA, SFHA e SFIHA

Pacientes com SFIA apresentaram menor média de idade em função do principal diagnóstico etiológico deste grupo, a hepatite aguda pelo VHA, presente em mais de 90% dos casos, e que sabidamente acomete mais crianças e adolescentes de áreas endêmicas, vivendo em condições higiênico-sanitárias precárias.^{238, 239}

O menor tempo decorrido entre o início dos sintomas e a notificação do caso, bem como o menor tempo decorrido entre a notificação e a conclusão do caso, observados no grupo SFHA, corroboram a eficiência da abordagem pela síndrome, na FMT-AM, fazendo com que o diagnóstico seja rapidamente definido, pela possibilidade de meningococemia e FHD.

6.4.2 Diagnóstico etiológico da SFIA, SFHA e SFIHA

As principais causas observadas de SFIA e SFIHA foram a hepatite viral aguda, a leptospirose e a malária, assim como meningococemia e dengue foram as principais causas de SFHA.

Pela abordagem sindrômica foi possível a identificação do primeiro caso confirmado de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) no Estado do Amazonas, em um paciente jovem, com SFHA e manifestações respiratórias, testado inicialmente para dengue e leptospirose e, a seguir, pela significância da sua história epidemiológica, para hantavirose. A identificação deste caso-índice possibilitou ainda o diagnóstico de dois outros casos oligossintomáticos dentro do mesmo núcleo familiar. Não houve óbitos entre os casos de hantavirose diagnosticados.

No Brasil, os primeiros relatos de SCPH ocorreram em 1993, na região de Juitiba, interior de São Paulo.²⁴⁰ Desde então, novos casos e surtos vêm sendo descrito a cada ano, totalizando 664 casos e 270 óbitos (letalidade \pm 40%) até o ano de 2005, concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste, porém com expansão para as regiões Centro-Oeste e Norte.^{241, 242} A ocorrência de SCPH, no Brasil, está associada ao aumento populacional ou modificação comportamental das populações de roedores silvestres, provavelmente por desequilíbrio em seus nichos ecológicos causado pela atividade humana.^{243, 244}

Santos e Garret, em 2005, avaliando o sistema de VE para a hantavirose no Brasil, identificaram que o modelo de notificação passiva tem baixa aceitabilidade entre os profissionais de saúde, o que pode ser observado

pelo preenchimento incompleto das fichas e o sub-registro de casos. Entretanto, apesar das dificuldades, afirmam que o sistema é útil para a identificação de subgrupos populacionais sob risco, para a detecção de casos e surtos da doença, para a orientação medidas de prevenção e controle e para a produção mudanças nas condutas de vigilância e nas práticas clínicas.²⁴⁵

A experiência obtida com a VSFIHA na FMT-AM leva a acreditar que a abordagem sindrômica da doença febril aguda com manifestações respiratórias, acompanhada ou não de hemorragia, e seguida da investigação laboratorial sistemática para hantavirose nos pacientes com história epidemiológica compatível, pode representar um avanço no monitoramento de casos e surtos desta enfermidade.

No presente estudo, em apenas duas situações identificou-se a presença de infecções concomitantes, o que aparentemente não alterou o desfecho final dos casos. Acredita-se que a frequência de co-infecções poderia ter sido muito maior se a testagem simultânea para todas as possibilidades diagnósticas fosse realizada.

Analisando o percentual de casos inconclusivos dentro de cada síndrome (Tabela 13), observou-se que 15,4% dos casos de SFHA permaneceu sem diagnóstico específico, o que pode, pelo menos em parte, ser justificado pelo uso prévio de antimicrobianos diante da suspeita de doença meningocócica, desencadeando o comprometimento do crescimento microbiano em cultura.

Mesmo assim, conseguiu-se reduzir pela metade a proporção de casos inconclusivos, quando comparado este estudo àquele realizado retrospectivamente na mesma instituição (Tabela 3).¹²⁴ Todavia, acredita-se que este incremento na elucidação diagnóstica foi, provavelmente, resultado da capacitação dos profissionais de saúde no diagnóstico clínico das doenças em estudo, no reforço teórico sobre a avaliação e a solicitação de exames complementares, durante os treinamentos. Outra evidência do resultado dos treinamentos ministrados ao corpo clínico da instituição é que a totalidade dos pacientes que evoluíram para o óbito foi submetida à necropsia, demonstrando o compromisso de todos com a elucidação dos casos notificados. Parte do sucesso da VSFIHA se deveu, portanto, à educação médica continuada realizada durante os treinamentos, e isto constituiu um importante fator de confusão na avaliação final deste modelo.

A maior letalidade no grupo SFIHA pode ser explicada pela maior complexidade das doenças que se manifestam com icterícia e hemorragia, pressupondo um maior tempo de evolução e comprometimento sistêmico mais relevante, manifestando-se, muitas vezes, com disfunção de diversos órgãos como rins, fígado, pulmões e aparelho circulatório. Os exemplos clássicos deste quadro grave são a síndrome de Weil, na leptospirose, e a febre amarela grave.

6.4.3 Estudo clínico da SFIA, SFHA e SFIHA

Os dados clínicos analisados neste estudo foram obtidos a partir da ficha de notificação da VSFIHA, preenchida pelo profissional de saúde responsável

pela assistência ao paciente e, portanto, passível do viés de classificação inter-observador. Porém, por se tratar de um reconhecido centro de referência para doenças infecciosas, assume-se que os notificadores eram suficientemente qualificados para fornecer as informações solicitadas e que foram adequadamente treinados para aplicar o sistema de vigilância sindrômica, minimizando os erros de interpretação. Contudo, isto não justifica a ausência de informações em boa parte das fichas de notificação recebidas, denotando que, apesar de qualificados, os profissionais de saúde diretamente envolvidos na assistência ao paciente não demonstraram boa adesão a este instrumento de informação.

O quadro clínico-laboratorial das doenças notificadas foi absolutamente compatível com o que é encontrado na literatura, contrariando a hipótese inicial de que apenas os casos atípicos seriam notificados.

A maior frequência observada de manifestações neurológicas no grupo SFHA pode ter sido tão somente em função dos quadros de meningococemia acompanhados de meningite.

Quanto à associação entre as manifestações clínico-laboratoriais e o óbito, o universo de nove pacientes foi muito pequeno para se estabelecerem conclusões definitivas e extrapolações. No entanto, ao se comparar as análises univariada e multivariada, nota-se que a lesão hepática parece realmente ser o ponto de partida para o desfecho letal e a ela devem se somar disfunções de outros sistemas como renal, respiratório, neurológico e vascular, acelerando a progressão para o óbito e dificultando a assistência, mesmo a especializada.

6.4.4 Fatores de exposição relacionados à SFIA, SFHA e SFIHA

A avaliação da história epidemiológica do paciente como uma ferramenta de apoio ao diagnóstico diferencial pode representar um grande desafio aos profissionais de saúde, em particular na área tropical, onde a população compartilha condições higiênico-sanitárias e ambientais que favorecem a aquisição de diversas doenças infecciosas.¹⁰⁴

Na Amazônia, é relevante a precariedade das condições sanitárias e de moradia dos povos ribeirinhos, seja no interior ou na periferia das grandes cidades. Por outro lado, a proximidade com a floresta tropical, em atividades de lazer ou de trabalho, favorece o contato íntimo com vetores e reservatórios.²⁴⁶

Isto justifica, portanto, a multiplicidade de formas de exposição ambiental identificadas neste estudo, o que em momento algum diminui a importância destas informações, mas exige um cuidado muito maior em sua avaliação, principalmente quando se lida com doenças de apresentação clínica tão semelhante e escassos recursos diagnósticos.

Avaliando, por exemplo, os casos notificados de leptospirose pela VSFIHA, observa-se que 60% dos pacientes informaram contato com alagamentos ou coleções de água parada, ao passo que 28% dos mesmos referiram contato com roedores (Tabela 18). Estas informações, se analisadas isoladamente, podem levar à falsa impressão de que não seria necessária a investigação sistemática de infecção malárica em indivíduos com estas formas de exposição, o que conduziria a um atraso no diagnóstico da doença febril aguda mais comum na região. Por outro lado, o

paciente que relata múltiplas exposições, como nos casos de febre amarela e hantavirose, requer anamnese e exame físico mais apurados, para que, junto com a história epidemiológica, se possam construir hipóteses diagnósticas confiáveis.

No entanto, considerando que a história epidemiológica foi um dos itens menos preenchidos da ficha de notificação, pode-se sugerir que estes dados representam uma informação de baixa qualidade e que não permite uma adequada avaliação.

Em estudos deste tipo, as informações obtidas do próprio paciente ou de seus acompanhantes podem sofrer um viés de memória, mas não deixa de ser preocupante o fato de que, na Região Amazônica, apenas 35,3% dos indivíduos (59,1% das crianças) tenha se recordado de receber imunização contra febre amarela. Quanto à vacina contra a hepatite B, por ser de uso regular mais recente e disponível na rede pública somente para crianças e adolescentes, admite-se que o universo de 26,9% indivíduos imunizados, sendo 72,1% das crianças, foi bastante satisfatório.

6.4.5 Perfil laboratorial da SFIA, SFHA e SFIHA

Conforme comentado anteriormente, as doenças em estudo apresentaram o perfil laboratorial esperado quanto aos exames inespecíficos.

Quanto aos exames específicos, não se observou ganho significativo com a implantação da VSIHA no centro de referência, pelo menos não da maneira como foi executada, pois a investigação etiológica seguiu a suspeita

clínica do profissional de saúde, como é feito rotineiramente nesta instituição.

Diversos estudos têm demonstrado os benefícios de se implantar a vigilância laboratorial sistemática para doenças infecciosas.

No Egito, por exemplo, em estudo realizado com o objetivo de se monitorar infecções bacterianas sistêmicas, Afifi e cols. concluem que, da perspectiva da saúde pública, os sistemas de vigilância hospitalar têm limitações concretas para estimar a incidência e o real impacto das doenças em estudo, uma vez que nem todos os enfermos buscam a assistência hospitalar. Em compensação, este tipo de abordagem foi decisiva para o aumento do número de casos notificados e laboratorialmente confirmados entre doenças com quadro clínico semelhante e terapêutica diferente, como salmonelose e brucelose.²⁴⁷

Ainda neste país, em estudo sorológico retrospectivo, identificou-se que aproximadamente 16% dos casos diagnosticados como doença febril indiferenciada e hepatite aguda foram positivos para leptospirose.²⁴⁸

Durante períodos chuvosos, não é rara a confusão diagnóstica entre dengue e leptospirose, mesmo entre casos fatais, pela similitude do quadro clínico e laboratorial.²⁴⁹⁻²⁵¹ Em estudo realizado no Rio de Janeiro, em 2002, dentre as amostras de sangue negativas para dengue selecionadas aleatoriamente, encontrou-se positividade para leptospirose em 1,6% dos casos notificados como dengue. Desta maneira, estima-se que até 2000 casos de leptospirose deixem de ser notificados a cada ano, nesta região,

em virtude do diagnóstico clínico equivocado de dengue e, principalmente pela não-detecção das formas anictéricas.²⁵²

Apenas com a investigação etiológica sistemática e simultânea de todas as possibilidades diagnósticas dentro de cada síndrome poder-se-ia, provavelmente, ter obtido melhor diagnóstico de formas oligossintomáticas e menos graves de febre amarela e leptospirose, por exemplo, já que se acredita que a maior parte dos casos destas doenças sejam de apresentação clínica leve, como uma SFA.²⁵³ Esta abordagem, todavia, requer grande suporte de insumos laboratoriais e recursos financeiros, o que pode representar um entrave para os serviços públicos de saúde.

Não se pode esquecer que países em desenvolvimento, como o Brasil, são diferentes em diversos aspectos dos países tecnologicamente desenvolvidos. Apesar das doenças serem freqüentes nos trópicos, população e poder público têm menos recursos investidos em prevenção e assistência à saúde. Isto significa dizer que a implantação e a manutenção de sistemas de vigilância epidemiológica, neste contexto, requer uma orientação diferenciada em relação ao que é feito em países economicamente mais ricos.⁵ Assim, é possível que a VSIHA seja uma ferramenta viável apenas para algumas unidades especiais (unidades-sentinelas), estrategicamente localizadas em diferentes regiões geográficas do país.

Finalmente, não compreendemos o motivo pelo qual a SFIHA foi incluída entre as doenças de notificação imediata²⁵⁴, no Brasil, sem que houvesse

dados consistentes suportando esta medida e sem uma definição de caso precisa.

Laguardia e Penna afirmam que a ausência de critérios explícitos para identificação de casos com o propósito da vigilância em saúde implica utilização de diferentes critérios para a notificação de situações similares e, conseqüentemente, dificuldade na comparação entre os casos notificados e na identificação de surtos ou epidemias de relevância para a saúde pública.²⁵⁵

É necessário que se estabeleça exatamente qual o benefício de se notificar imediatamente um caso SFIHA, uma vez que, em áreas tropicais, diversas doenças podem ter este comportamento, sem que isso represente maior oportunidade de diagnóstico (como nos casos de malária grave, hepatite fulminante, síndrome de Weil) ou de adoção de medidas preventivas. Aliás, a adoção de medidas preventivas continua sendo dependente da suspeição do agravo específico, pois não há, ainda, um conjunto uniforme de atividades a serem adotadas diante da identificação sindrômica. E também não há um padrão de exames laboratoriais a serem requisitados, tendo a suspeita clínica grande relevância.

Estudos norte-americanos apontam que a detecção precoce de surtos causados por armas biológicas, não requer apenas a criação de novos mecanismos de investigação, mas, sobretudo, o fortalecimento dos recursos diagnósticos e das relações entre médicos e agentes de vigilância, relações estas que garantiriam a notificação oportuna de casos suspeitos diagnosticados pelos médicos e informados às autoridades de saúde.^{256, 257}

Não se pode esperar que, dentro da nossa realidade, a notificação compulsória e imediata de SFIHA possa sinalizar, de forma oportuna, a ocorrência de surtos de febre amarela, por exemplo, pois esta manifestação clínica (icterícia + hemorragia) acredita-se que seja a mais grave e a menos freqüente. E, pelas experiências já vividas no Brasil, sabe-se que em situações de surto predominam os casos oligossintomáticos, que não seriam captados pela VSFIHA.

Del Aguila e Morales, ao mesmo tempo em que afirmam que a implantação da vigilância de SFIHA proporcionou a notificação imediata e a detecção rápida de casos de febre amarela, hepatite B e leptospirose no Peru, também admitem que foram criados laboratórios intermediários com pessoal capacitado e a aparelhagem necessária para o diagnóstico rápido dos casos, bem como o desenvolvimento de um sistema de vigilância complementar ao que é rotineiramente realizado no país.⁵⁷ Estas duas últimas ações *de per se* justificam a detecção oportuna das doenças relatadas, de modo que não se pode atribuir exclusivamente à abordagem sindrômica a melhoria do sistema de vigilância.

Também no Brasil observa-se a escassez de centros de referência para o diagnóstico de doenças infecciosas, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. No Amazonas, por exemplo, apenas o LACEN-AM e a FMT-AM realizam o diagnóstico específico das doenças infecciosas sob vigilância em todo o estado. Considerando-se as grandes distâncias, o acesso restrito e a falta de energia elétrica em determinadas áreas, não é difícil compreender o quão complexo pode ser a investigação etiológica de um paciente com SFIA nesta região. Além disso, não há um sistema de verificação de óbito

implantado no estado e a FMT-AM é a única instituição que dispõe regularmente deste serviço.

A notificação imediata de SFIHA, isoladamente, pode atuar como um fator negativo para o investimento na capacidade de investigação diagnóstica ao nível local. Não se pode mais admitir que o profissional de saúde se contente em repassar informação e materiais biológicos às instâncias superiores, sem ter a oportunidade de desencadear a elucidação do caso, negligenciando-se a extrema importância destes elementos para o reconhecimento dos sintomas, suspeição clínica e manejo do paciente enfermo.

Kaufmann e cols. afirmam que, mais importante do que implantar um sistema de VS é manter a comunicação com os profissionais de primeira linha na assistência à saúde, pois estes têm um papel fundamental na detecção precoce de surtos ou agravos inusitados.²⁵⁸

A notificação sistemática de SFHA, por outro lado, poderia promover a investigação de agravos de fato emergentes no Brasil, como as febres hemorrágicas por *Arenavirus* nas Américas (febres hemorrágicas pelos vírus Junin, Machupo, Guanarito e Sabiá), por *Bunyavirus* (hantavirose, febre por Oropouche, febre do Vale Rift e febre da Criméia-Congo), por *Filovirus* (febre hemorrágica por Ebola e Marbug) e por *Flavivirus* (febre hemorrágica de Omsk e febre da floresta de Kyasanur), doenças estas que raramente cursam com icterícia, apresentam altíssima letalidade quando identificadas, não são rotineiramente investigadas e têm grande potencial de atuarem como armas biológicas.²⁵⁹⁻²⁶³

6.5 FASE B: CONCLUSÕES

1. A implantação de uma ficha de notificação de síndrome febril icterica e/ou hemorrágica aguda não foi útil para a detecção dos casos, uma vez que menos da metade dos casos esperados foi notificada;
2. A qualidade das informações registradas na ficha de notificação esteve muito aquém do esperado para um serviço de nível terciário, especializado em doenças infecciosas, motivo pelo qual este instrumento deve ser substituído pela busca ativa dos casos hospitalizados;
3. A VSFIHA proporcionou a redução do percentual de casos sem definição etiológica, mas isto pode ter sido apenas efeito da capacitação técnica realizada com os profissionais de saúde, para o diagnóstico clínico e laboratorial das doenças em investigação;
4. A abordagem da síndrome febril hemorrágica aguda (SFHA) permitiu a identificação do primeiro caso confirmado de hantavirose no Estado do Amazonas, representando um avanço no monitoramento de doenças emergentes nesta região;
5. Hepatite viral aguda, malária e leptospirose foram as principais causas de síndrome febril icterica e síndrome febril íctero-hemorrágica entre os pacientes hospitalizados na FMT-AM, enquanto dengue e meningococemia foram as principais causas de SFHA;

6. O perfil clínico e laboratorial das doenças em estudo foi compatível com o que é descrito na literatura, demonstrando que não apenas os casos mais exuberantes foram notificados;
7. Apesar do alto custo, somente através da investigação laboratorial sistemática de todas as possibilidades etiológicas para cada síndrome poderemos avançar no diagnóstico de casos oligossintomáticos e, com isso, reduzir a letalidade de doenças como a febre amarela e leptospirose neste serviço.

7 FASE C: VIGILÂNCIA DO DENGUE A PARTIR DA ABORDAGEM DA SÍNDROME FEBRIL AGUDA (VSFA)



“... Mudar em movimento,
mas sem deixar de ser
o mesmo ser que muda.
Como um rio.”

Chiago de Mello, 1926-
Como um rio (1981)

7.1 FASE C: OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o modelo de monitoramento da circulação dos sorotipos de dengue em uma área endêmica, durante período inter-epidêmico para dengue, a partir da abordagem sindrômica;
- Descrever os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da doença febril aguda.

7.2 FASE C: PACIENTES E MÉTODOS

7.2.1 Definição de caso

Síndrome febril aguda (SFA): Paciente com relato de febre, mensurada ou não, que tenha procurado o Laboratório de Malária da FMT-AM para realização de pesquisa de plasmódio, pelo método da gota espessa de sangue, entre 21 e 25 de fevereiro de 2005.

7.2.2 Questionário de investigação

Diante da necessidade institucional de caracterização da grande demanda de pacientes agudamente febris que buscam a FMT-AM diariamente, assim como da monitoração da circulação dos vírus dengue em Manaus, foi elaborado um questionário (Anexo N), de fácil e rápida execução, como forma de triagem dos pacientes.

Esta fase do estudo contou com a participação de três alunos do quarto ano do curso de Medicina da UEA que, sob supervisão direta da pesquisadora, aplicaram o questionário aos pacientes febris, na sala de espera do Laboratório de Malária da FMT-AM (Figura 34), enquanto estes aguardavam o resultado da pesquisa de plasmódio.

No momento do preenchimento do questionário, os entrevistadores não tinham conhecimento do diagnóstico parasitológico de malária dos entrevistados.

7.2.3 Cálculo amostral

No primeiro trimestre de 2004, foi atingida uma média semanal de 1900 pacientes que buscaram a FMT-AM para a realização da pesquisa de plasmódio e, dentre estes, a infecção malárica foi identificada em 37%.

Quanto à frequência de dengue em pacientes febris, a literatura relata distribuição bastante divergente nas áreas endêmicas em todo o mundo, variando entre 6,2 e 33,6% no Vietnã^{264, 265} e entre 7,5 a 25,8% no Peru²⁶⁶.

Com base nestas informações, utilizou-se para o cálculo amostral, uma população de 1900 pacientes febris, com frequência estimada de infecção por dengue de 20% e a pior frequência esperada de dengue de 12%. Com a ferramenta StatCalc® do programa EpiInfo™ (CDC, versão 3.3.2), obteve-se para o nível de 99,99% de significância uma sugestão de amostra de 371 pacientes.

Os pacientes foram escolhidos ao acaso, enquanto aguardavam o resultado do exame parasitológico de malária. Devido à grande demanda de pacientes, em apenas cinco dias extrapolou-se o cálculo amostral e a seleção dos casos foi interrompida.

7.2.4 Coleta de amostras biológicas

Os pacientes com diagnóstico de malária pelo método da gota espessa tiveram seus dados registrados em fichas do questionário e foram encaminhados para atendimento no Ambulatório de Malária da FMT-AM, onde receberam a medicação anti-malárica e programação de seguimento clínico, conforme a rotina desta instituição.¹²⁸

Aos pacientes com resultado negativo no teste da gota espessa, foi oferecido exame específico para dengue (isolamento viral ou teste sorológico), conforme o tempo da doença atual. Para aqueles que aceitaram participar do estudo, foi coletada uma amostra de 10mL de sangue periférico, por venopunção a vácuo (sistema Vacutainer®). Aos pacientes com tempo de doença inferior a cinco dias, foi solicitada uma nova coleta de sangue periférico de 5mL, após a primeira semana de doença, para a realização do exame sorológico para dengue.

7.3 FASE C: RESULTADOS

Entre 21 a 25 de fevereiro de 2005, aproximadamente 1600 pacientes procuraram o laboratório de Malária da FMT-AM para se submeterem à pesquisa de plasmódio, sendo 633 (38,5%) positivos.

Neste mesmo período, 401 destes 1600 pacientes foram entrevistados pela metodologia da abordagem de SFA e destes 104 (25,9%) foram positivos para malária, sendo 74 (71,1%) pelo *P. vivax*, 29 (27,9%) pelo *P. falciparum* e um (1,0%) com malária mista (Figura 35).

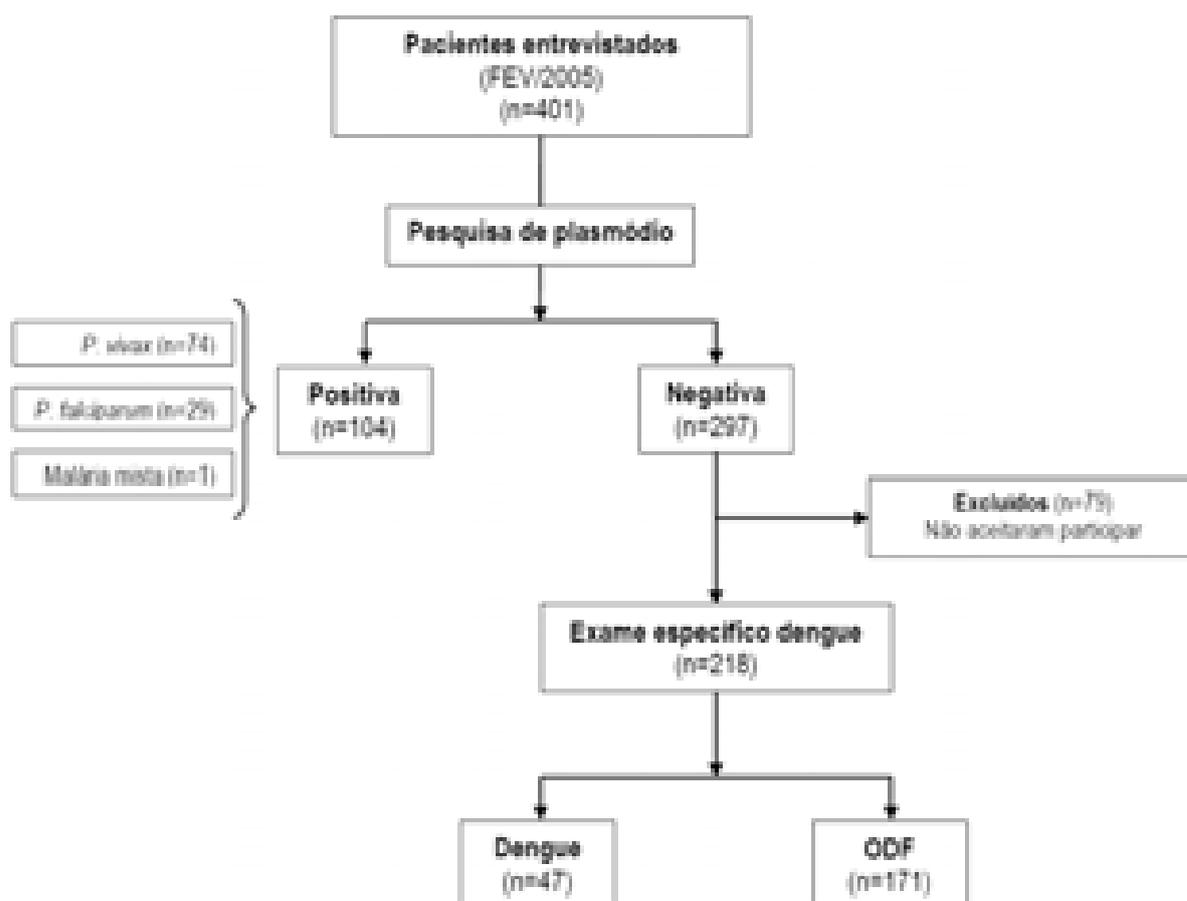


Figura 32: Diagrama do fluxo de seleção dos pacientes pela Vigilância de Síndrome Febril Aguda na FMT-AM

Entre os 297 pacientes com exame negativo para malária, 79 (26,6%) não aceitaram participar do estudo e foram excluídos. Dos 218 pacientes restantes, 47 (21,6%) foram positivos para dengue e 171 (78,4%) permaneceram com o diagnóstico de outra doença febril (ODF).

Para análise e comparação, os casos foram subdivididos em três grupos: malária (MAL; n=104), dengue (DEN; n=47) e outras doenças febris (ODF; n=171).

7.3.1 Características dos casos estudados de síndrome febril aguda

A tabela 20 apresenta as principais características dos casos estudados.

Houve discreto predomínio do gênero masculino nos três grupos, porém sem significância estatística.

Tabela 20

Características dos casos estudados de síndrome febril aguda, segundo o diagnóstico laboratorial, que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005

		MAL=104	DEN=47	ODF=171	Total=322	p ⁽¹⁾
Gênero	Masculino	55 (52,9)	29 (61,7)	102 (59,6)	186 (57,8)	0,458
	Feminino	49 (47,1)	18 (38,3)	69 (40,7)	136 (42,2)	
Idade (anos)		28,8 ± 14,9	29,8 ± 15,3	28,9 ± 14,7	29,9 ± 15,3	0,002
Local infecção	Manaus	77 (74,0)	40 (85,1)	140 (81,9)	257 (79,8)	0,149
	Outro município	25 (24,1)	5 (10,6)	30 (17,5)	60 (18,6)	
	Outro estado	2 (1,9)	2 (4,3)	1 (0,6)	5 (1,5)	
Origem	Domicílio	77 (74,0)	41 (87,2)	137 (80,3)	255 (79,2)	0,332
	Rede saúde	27 (26,0)	6 (12,8)	34 (19,7)	67 (20,8)	
Tempo de doença (dias)		5,8 ± 4,0	5,5 ± 4,5	5,0 ± 4,6	5,5 ± 4,5	0,160

Os dados nesta tabela estão expressos em n (%) ou $\bar{x} \pm s$

(1) teste do Qui-quadrado, Fisher ou ANOVA (Tukey)

Apesar da amostra ter distribuição normal quanto à idade (Figura 33), o grupo MAL apresentou menor média de idade em relação ao grupo DEN ($p=0,004$), assim como o grupo ODF em relação ao DEN ($p=0,002$). Vale ressaltar que apenas 9,6% dos casos ocorreu em indivíduos menores de 12 anos, enquanto que 63,9% concentrou-se em indivíduos entre 18 e 45 anos de idade.

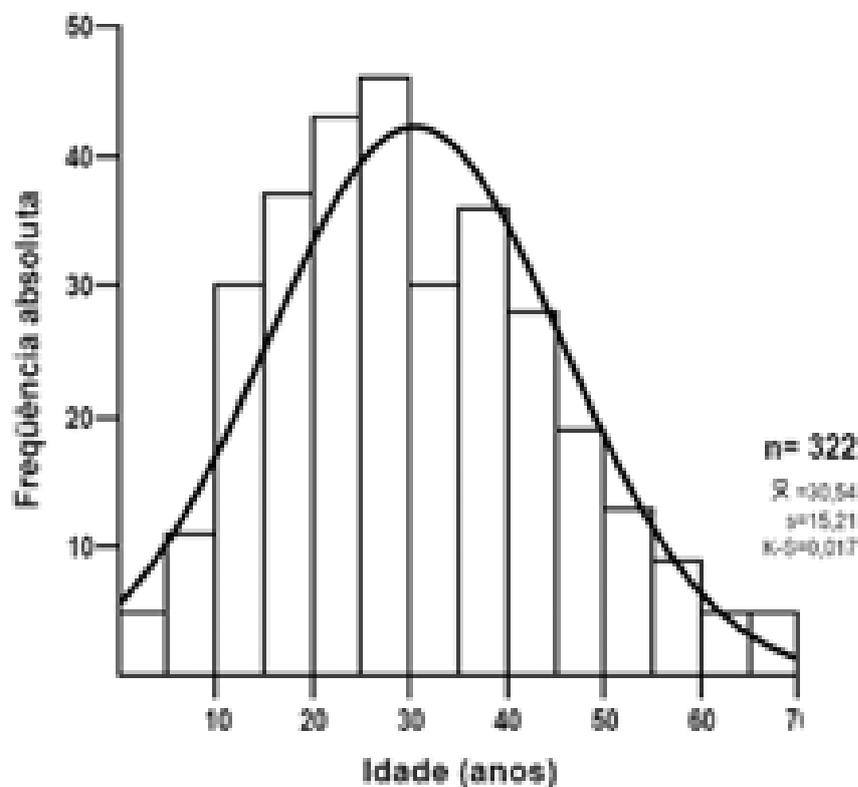


Figura 33: Distribuição dos pacientes com SFA pela idade, que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005

Quanto ao provável local onde ocorreu a infecção, a maioria dos pacientes procedeu de Manaus, e buscou primariamente a FMT-AM por auto-referenciamento, não havendo distinção entre os grupos.

O tempo de duração do quadro febril, até o momento da realização do teste para malária, foi semelhante entre os três grupos ($p=0,160$).

Investigando-se possíveis exposições destes pacientes, verificou-se que o relato de contato com mata primária e casos semelhantes foram mais significativos entre os pacientes com diagnóstico de malária (Tabela 21).

Tabela 21

Distribuição dos pacientes com síndrome febril aguda que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005, segundo a exposição e o diagnóstico laboratorial

Tipo de exposição	MAL=104 n (%)	DEN=47 n (%)	ODF=171 n (%)	Total=322 n (%)	p ⁽¹⁾
Roedores e/ou alagamentos	42 (40,4)	23 (48,9)	94 (55,0)	159 (49,4)	0,057
Mata primária	78 (75,0)	18 (38,3)	56 (32,7)	152 (47,2)	<0,001
Contato casos semelhantes	65 (62,5)	23 (48,9)	77 (45,0)	165 (51,2)	0,026
Trauma ou ferimento recente	7 (6,7)	3 (6,4)	11 (6,4)	21 (6,5)	0,995

(1) teste do Qui-quadrado ou Fisher

7.3.2 Manifestações clínicas da síndrome febril aguda

Cefaléia, calafrios e mioartralgia foram os sintomas que mais freqüentemente acompanharam a febre nos três grupos, constituindo o quadro de síndrome febril ou síndrome infecciosa inespecífica.

Colúria e icterícia foram significativamente mais freqüentes em pacientes com malária ($p=0,001$), assim como o exantema esteve mais associado ao diagnóstico de dengue ($p=0,005$). Por outro lado, a presença de coriza foi mais freqüente entre os pacientes com ODF ($p=0,001$).

As manifestações clínicas e suas respectivas freqüências estão discriminadas na Tabela 22.

Tabela 22

Freqüência dos sinais e sintomas em pacientes com síndrome febril aguda que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005, segundo o diagnóstico laboratorial

Sinais e sintomas	MAL=104 n (%)	DEN=47 n (%)	ODF=171 n (%)	Total=322 n (%)	p ⁽¹⁾
Febre	104 (100,0)	47 (100,0)	171 (100,0)	322 (100,0)	-
Cefaléia	100 (91,2)	44 (93,6)	161 (94,1)	305 (94,7)	0,722
Mioartralgia	96 (92,3)	41 (87,2)	164 (95,9)	301 (93,5)	0,087
Calafrios	97 (93,3)	41 (87,2)	152 (88,9)	290 (90,0)	0,425
Dor retro-orbitária	79 (76,0)	32 (68,1)	126 (73,7)	237 (73,6)	0,590
Nucalgia	67 (64,4)	31 (65,9)	103 (60,2)	201 (62,4)	0,716
Dor abdominal	51 (49,0)	21 (44,7)	68 (39,7)	140 (43,5)	0,338
Tosse	40 (38,5)	19 (40,4)	77 (45,0)	136 (42,2)	0,578
Vômito	40 (38,5)	13 (27,6)	58 (33,9)	111 (34,5)	0,423
Odinofagia	29 (27,9)	14 (29,8)	57 (33,3)	100 (31,0)	0,605
Colúria	48 (46,2)	12 (25,5)	44 (25,7)	104 (32,3)	0,001
Dispnéia	30 (28,8)	15 (31,9)	45 (26,3)	90 (27,9)	0,728
Coriza	12 (11,5)	12 (25,5)	53 (31,0)	77 (23,9)	0,001
Diarréia	17 (16,3)	13 (27,6)	41 (24,0)	71 (22,0)	0,202
Disúria	19 (18,3)	3 (6,4)	27 (15,8)	49 (15,2)	0,162
Icterícia	26 (25,0)	4 (8,5)	12 (7,0)	42 (13,0)	<0,001
Exantema	13 (12,5)	12 (25,5)	14 (8,2)	39 (12,1)	0,005
Sangramento	6 (5,8)	3 (6,4)	5 (2,9)	14 (4,3)	0,405

(1) teste do Qui-quadrado ou Fisher

A distribuição dos pacientes por etiologia do quadro febril e diagnóstico sindrômico mostrou que tanto a malária quanto o dengue podem assumir apresentações clínicas bastante polimórficas em área tropical, dificultando sobremaneira o diagnóstico clínico (Tabela 23).

Tabela 23

Diagnóstico sindrômico em pacientes com doença febril aguda que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005, segundo o diagnóstico laboratorial

	MAL=104 n (%)	DEN=47 n (%)	ODF=171 n (%)	Total=322 n (%)
SF Indiferenciada	53 (51,0)	21 (44,7)	98 (57,3)	172 (53,4)
SF Respiratória	14 (13,5)	4 (8,5)	28 (16,4)	46 (14,3)
SF Ictérica	21 (20,2)	4 (8,5)	10 (5,8)	35 (10,9)
SF Diarréica	4 (3,8)	6 (12,8)	21 (12,3)	31 (9,6)
SF Exantemática	11 (10,6)	10 (21,3)	9 (5,3)	30 (9,3)
SF Hemorrágica	0 (0,0)	2 (4,3)	3 (1,8)	5 (1,6)
SF Ictero-hemorrágica	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	3 (0,9)

Quanto ao uso de medicamentos, 315 (97,8%) pacientes referiram ter utilizado analgésicos e anti-térmicos por conta própria, sendo a dipirona (62,2%) e o paracetamol (29,8%) as drogas mais utilizadas. Dezesesseis pacientes (5,0%), ou os seus acompanhantes, informaram uso de antimicrobiano sem prescrição médica para o tratamento da doença atual, todos abaixo de 15 anos de idade (48,0%). Nenhum paciente relatou uso de anti-malárico, por conta própria.

7.3.3 Exames específicos para dengue

A tabela 24 resume o resultado dos exames específicos para dengue realizados nos pacientes com teste da gota espessa de sangue negativo para malária.

Chama à atenção o baixo aproveitamento da técnica de isolamento viral em células C6/36 (dois testes positivos entre 120 realizados) e o predomínio do DEN-3 nos testes de RT-PCR.

Tabela 24

Exames específicos para dengue em pacientes com
síndrome febril aguda, que procuraram a FMT-AM, em fevereiro/2005

	MAC-ELISA	Isolamento viral	RT-PCR	Total
Positivo	42	2 ⁽¹⁾	5 ⁽²⁾	47
Negativo	40	118 ⁽³⁾	19	171
Total	82	120	24	218

(1) 1 exame positivo para DEN-1 e 1 exame positivo para DEN-3

(2) 5 exames positivos para DEN-3

(3) 5 exames positivos para *Flavivirus*

7.4 FASE C: DISCUSSÃO

A abordagem da síndrome febril aguda representou uma expansão da primeira experiência da FMT-AM com vigilância sindrômica, uma vez que, desde 1998, se realiza a testagem sistemática de todo paciente febril para a malária antes mesmo da avaliação clínica, e, possivelmente, uma das primeiras experiências brasileira planejadas para a vigilância laboratorial de dengue entre pacientes com SFA.

A implantação deste modelo com vistas à vigilância do dengue na FMT-AM, permitiu a comprovação da grande demanda de pacientes febris agudos que buscam esta instituição para a realização da pesquisa de plasmódio, através do exame da gota espessa de sangue, especialmente durante o primeiro trimestre do ano. Em apenas cinco dias de pesquisa, foram realizados 1600 exames para malária, desconsiderando as lâminas para verificação de cura em pacientes sob tratamento antimalárico.

Apesar de terem sido apenas cinco dias de inquérito e captação de pacientes, acredita-se que a representatividade do estudo não tenha sido prejudicada, uma vez que o objetivo maior era testar a estratégia de vigilância laboratorial do dengue em um período propício para o aumento do número de casos suspeitos (estação chuvosa), a partir de um cálculo amostral.

O questionário aplicado mostrou-se uma ferramenta útil e de fácil utilização. É possível que o fato dos pacientes terem sido entrevistados na sala de espera do Laboratório de Malária da FMT-AM, tenha comprometido de alguma maneira a qualidade das informações prestadas, apesar de não

haver questões de foro íntimo. No entanto, deve-se compreender que, mesmo para uma instituição do porte da FMT-AM, é impossível prestar atendimento privativo a uma média de 300 a 500 pacientes/dia. Assim, acredita-se que o questionário possa ser simplificado e ter reduzida a quantidade de informações, a fim permitir que seja aplicado por profissionais de nível médio, facilitando a triagem dos pacientes que buscam este serviço.

Por se tratar de uma análise transversal, não se acompanhou os pacientes que se recusaram em participar do estudo para saber se tiveram diagnóstico de malária dias depois de serem entrevistados, o que pode ter subestimado o número de casos de malária.

Entre os 401 indivíduos entrevistados, a malária foi diagnosticada em 104 (25,9%). Entre os 218 pacientes restantes, o dengue foi diagnosticado em 47 (21,6%) e 171 (78,4%) permaneceram sem definição etiológica.

Leelarasamee e cols., em inquérito realizado em 1137 pacientes febris na Tailândia, mesmo diante da investigação de diversas etiologias (bacteremia, leptospirose, febre tifóide, influenza e dengue), observaram que 61,8% dos pacientes permaneceu sem definição diagnóstica.²⁶⁷ Em Myanmar, na fronteira com a Tailândia, a infecção malárica foi identificada em 1/3 dos pacientes adultos agudamente febris, enquanto 52% permaneceu sem diagnóstico.²⁶⁸ Ambas experiências demonstram a dificuldade de elucidação diagnóstica da SFA, um quadro clínico bastante inespecífico que pode ser compartilhado com inúmeras doenças infecciosas e não-infecciosas, motivo pelo qual a OPAS desencorajou este tipo de abordagem.⁵¹

Em estudo realizado na região norte do Peru, com 174 pacientes febris negativos para malária, observou-se que 62/89 (69,6%) pacientes apresentaram testes sorológicos positivos para dengue, enquanto que 103/174 (59,5%) tiveram diagnóstico de infecção por vírus influenza, sinalizando para a necessidade de se incluir esta investigação nos sistemas de vigilância de SFA.²⁶⁹

Em outro trabalho realizado com 506 pacientes da costa norte e na floresta amazônica peruana, foi observado que 47/441 (10,6%) indivíduos tinham malária, enquanto o dengue foi a doença febril aguda mais freqüente (28,6% dos casos).²⁶⁶ Já na Bolívia, estudo realizado em comunidades rurais próximas a Santa Cruz revelou que 47% dos casos de síndrome febril aguda foram causados por malária, enquanto dengue (4,9%) e leptospirose (3,8%) foram menos freqüentes.²⁷⁰

O presente trabalho revela o importante impacto da malária sobre a morbidade da nossa população, principalmente em Manaus, onde o crescimento demográfico acelerado vem determinando o desmatamento de áreas cada vez maiores de floresta primária para a construção de habitações, em meio a precárias condições de saneamento básico, o que coloca estas pessoas em maior exposição aos vetores e reservatórios de doenças tropicais.²⁷¹

Somente com a avaliação sistemática dos pacientes febris em inúmeros postos de diagnóstico espalhados por todos os municípios, somado ao tratamento precoce e eficaz dos doentes, tornou-se possível a redução

significativa da letalidade por malária no Estado do Amazonas, a despeito do número crescente de casos notificados.

7.4.1 Características dos casos estudados de síndrome febril aguda

A distribuição dos pacientes por gênero e faixa etária encontrada no estudo é bastante semelhante ao que está descrito na literatura, demonstrando que os homens em idade produtiva são realmente os mais expostos às doenças febris agudas em áreas tropicais.²⁷²

Pacientes com diagnóstico parasitológico de malária informaram maior contato com mata primária e com casos clínicos semelhantes, refletindo a importância da investigação epidemiológica no diagnóstico diferencial dos quadros febris agudos em áreas tropicais, especialmente naquelas onde a transmissão de malária não é homogênea.

7.4.2 Manifestações clínicas da síndrome febril aguda

Ainda que haja o relato de diferenças substanciais entre as manifestações clínicas de dengue e malária,²⁷³ observa-se que apenas o exantema foi capaz de discernir satisfatoriamente a infecção por dengue, da mesma forma que a presença de icterícia ou colúria tornou mais provável o diagnóstico de malária, nos pacientes, mas ainda assim com baixa sensibilidade.

Campagna e cols. afirmam que, nas crianças com exantema, o dengue pode ser a principal enfermidade relacionada, considerando-se as condições epidemiológicas locais e individuais. Recomenda-se, portanto, uma

constante vigilância epidemiológica e sorológica das doenças febris exantemáticas.²⁷⁴ O exantema também parece ser mais freqüente no DC do que na FHD, e em crianças mais do que em adultos.^{177, 275}

A testagem retrospectiva de amostras de pacientes com síndrome febril exantemática aguda, sorologicamente negativos para rubéola, em Fortaleza (CE), entre 1993–1994, foi capaz de identificar pacientes positivos para dengue, o que poderia ter predito a epidemia de 1994 em até seis meses.⁴⁰

No Amazonas, foram documentados surtos isolados de doença febril exantemática pelo vírus Oropouche: o primeiro no município de Barcelos, no alto rio Negro, em maio de 1980; e o segundo, na cidade de Manaus, entre outubro de 1980 e fevereiro de 1981. Neste último, o quadro clínico predominante foi uma síndrome febril aguda, acompanhada de exantema em alguns casos e de meningismo, em outros. O inquérito sorológico realizado em indivíduos residentes em seis bairros de Manaus, escolhidos aleatoriamente, revelou uma prevalência média de 14,9% de soropositividade, variando entre 0 e 40%.²⁷⁶ Os últimos casos de febre pelo vírus Oropouche foram registrados em 1999, e, desde então, não se tem mais investigado esta infecção entre pacientes agudamente febris sem diagnóstico definido.

A icterícia na malária não é um evento raro e pode resultar da hemólise de hemácias parasitadas ou ainda de colestase,^{277, 278} ao passo que no dengue, antígenos virais podem se replicar nas células de Kupffer e nos hepatócitos, causando dano direto e desregulação da resposta imunitária,¹⁷⁸

o que, em geral, representa lesão hepática grave, na maioria das vezes associada à FHD com choque prolongado.^{279, 280}

Outro dado interessante, e já relatado na literatura, é a realização sistemática da prova do laço como estratégia de diferenciação clínica entre pacientes com dengue,²⁰⁴ o que não foi possível neste estudo devido à grande demanda de pacientes com SFA.

Quando pacientes com SFA apresentaram coriza, a ocorrência de malária ou dengue foi significativamente menor. Ainda assim, 13,5% dos pacientes com malária e 8,5% dos pacientes com dengue apresentaram síndrome febril com manifestação respiratória, confirmando que a caracterização clínica de infecção pelo vírus Influenza é frágil e que a presença de manifestações respiratórias, por si só, não define o diagnóstico.²⁸¹

Pela semelhança clínica dos casos, reforça-se a necessidade de se manter a avaliação sistemática dos indivíduos febris pelo teste da gota espessa de sangue (método de coloração de Walker), uma forma simples e de baixo custo para se excluir ou confirmar a infecção malárica, na região Amazônica.

O uso freqüente de analgésicos e antitérmicos (dipirona, principalmente) pela população atendida na FMT-AM, foi comentado acima. No entanto, não se dispõe, até o momento, de evidências que contra-indiquem o uso desta droga tanto em adultos quanto em crianças, apesar de se compreender que nem todo quadro febril agudo requer tratamento sintomático imediato e dos relatos de aplasia medular induzida por dipirona.¹⁶³

Em uma entrevista com 267 cuidadores de crianças, na Noruega, identificou-se que, no momento em que precisaram decidir sobre o uso de analgésicos/antitérmicos (paracetamol) em menores febris, estes indivíduos consideraram a presença e a intensidade da febre em mais de 90% das vezes, em detrimento do estado geral e do apetite da criança, por exemplo, demonstrando uma supervalorização da hipertemia e o conseqüente uso exagerado de sintomáticos.²⁸²

O uso de anti-térmicos não tem qualquer influência sobre a parasitemia da malária e, portanto, não contra-indica a realização da pesquisa de plasmódio pelo método da gota espessa, como habitualmente é recomendado nas unidades de diagnóstico de malária.

Quanto ao uso indiscriminado de antimicrobianos em pacientes febris agudos, principalmente na faixa pediátrica, a situação é mais preocupante. Um estudo com 649 crianças com SFA na Malásia observou a prescrição médica de antimicrobianos para 36,6% delas, sendo que 80% destas crianças apresentavam quadro compatível com infecção viral.²⁸³ Outro estudo realizado com crianças febris na Nigéria demonstrou que 89% dos cuidadores administraram algum tipo de medicação a elas, antes mesmo da consulta médica. As associações mais comuns entre os sintomas e os medicamentos utilizados foram: febre → antimaláricos e analgésicos; tosse → xaropes, antimicrobianos e analgésicos; e diarreia → drogas anti-diarreicas.²⁸⁴

Nenhum dos pacientes entrevistados fez auto-medicação com antimaláricos, o que reflete não apenas a preocupação do Ministério da

Saúde em não comercializar drogas anti-maláricas, como também o entendimento da população estudada sobre a necessidade do diagnóstico confirmatório e a definição da espécie de plasmódio para que se indique a terapêutica mais apropriada. Isto não acontece, por exemplo, nas regiões africanas predominantemente afetadas por *P. falciparum*, onde os casos de malária são superestimados entre os doentes febris e o uso de antimaláricos muitas vezes precede o diagnóstico parasitológico.²⁸⁵

Outra relevante preocupação no manejo do paciente com SFA diz respeito à indicação e solicitação racional dos exames inespecíficos. Pacientes com SFA apresentam, freqüentemente, doenças de evolução branda e auto-limitada, que podem ser conduzidas apenas com o seguimento clínico e o uso de sintomáticos. Leduc e Pless, avaliando 259 crianças e comparando a conduta de médicos generalistas e pediatras, observaram que a freqüência de uso de antimicrobianos e de solicitação de exames complementares foi semelhante entre os dois grupos, porém, os médicos generalistas solicitaram três vezes mais exames radiográficos e apenas 1/5 do total de exames microbiológicos realizados.²⁸⁶

O paciente deve sempre ser avaliado integralmente, considerando-se tanto a história da doença atual quanto o exame físico e a história epidemiológica para se decidir sobre a terapêutica mais apropriada e, se for o caso, os exames necessários para a complementação do diagnóstico clínico.

7.4.3 Exames específicos para dengue

Existem pelo menos dois motivos para que se realize a vigilância do dengue com base no laboratório. O primeiro, pela necessidade de se confirmar os casos suspeitos, considerando que diversas doenças infecciosas podem apresentar quadro clínico semelhante. O segundo, pelo fato de que o risco de ocorrência de epidemias e de casos graves pode depender dos sorotipos e das cepas virais circulantes.²⁸⁷

Em Bangladesh, estudo sorológico comparativo entre pacientes com SFA e doadores de sangue foi capaz de identificar a atividade de dengue aproximadamente quatro anos antes da ocorrência de uma epidemia.²⁸⁸

Os testes sorológicos (MAC-ELISA) são, sem dúvida, o método mais simples, mais rápido e menos custoso de se obter o diagnóstico específico de dengue.²⁸⁹ No entanto, na abordagem do paciente com SFA, dois problemas inviabilizam o uso exclusivo desta técnica:

1. Os pacientes freqüentemente se encontram no início do quadro febril e, portanto, fora do período ideal para a detecção de anticorpos de fase aguda;
2. O método não permite identificar os sorotipos de dengue em circulação, dificultando a vigilância da entrada de novos sorotipos virais e o monitoramento de epidemias de FHD.

Deve-se considerar ainda que grande parte dos indivíduos apresenta quadro febril auto-limitado, o que dificulta o seu retorno ao centro de referência para a coleta de amostras pareadas, melhor elucidação diagnóstica ou mesmo para seguimento clínico. Isto significa dizer que,

qualquer que seja o método adotado para a vigilância laboratorial do dengue, este deve ser suficientemente sensível e específico para garantir um diagnóstico preciso com apenas uma amostra de sangue.

O isolamento de vírus dengue em cultura de células C6/36 é reconhecido como o método padrão para a identificação destes patógenos, por representar um procedimento relativamente simples, de custo reduzido e com boa sensibilidade.²⁹⁰ Todavia, é necessário um período mínimo de incubação de 14 dias, o que acaba por diminuir a oportunidade do diagnóstico específico.

Dos 120 isolamentos virais realizados em culturas celulares com clones C6/36, apenas dois foram positivos para dengue, enquanto outros cinco foram reativos para *Flavivirus*, e não puderam ser identificados pela ausência de anticorpos monoclonais contra outros vírus pertencentes a esta família, enquanto que há relato da ocorrência de dez espécies diferentes de *Flavivirus* no Brasil, e qualquer uma destas poderia determinar um quadro clínico semelhante ao dengue.²⁹¹

Na atualidade, a RT-PCR tem se mostrado uma boa opção para o diagnóstico precoce das infecções por dengue, apresentando maior sensibilidade que o isolamento viral em cultura de células, apesar do custo ainda elevado.²⁹²

A vigilância laboratorial do dengue conduzida na cidade de Goiânia, entre os anos 1999 e 2003, identificou que o isolamento viral em cultura de células C6/36 foi um método pouco confiável e de difícil aplicação em larga escala, enquanto que a associação deste com a técnica de RT-PCR promoveu

um aumento do percentual de confirmação laboratorial dos casos suspeitos, em tempo reduzido.²⁹³

Em Singapura, comparando-se o desempenho da RT-PCR, do isolamento viral e do MAC-ELISA para o diagnóstico de pacientes hospitalizados com suspeita de dengue, Singh e cols. concluíram que a primeira técnica obteve melhores resultados em pacientes com menos de cinco dias de doença, devendo ser reservada para este grupo, enquanto que o MAC-ELISA deveria ser utilizado nas demais situações.²⁹⁴

Também se identificou neste sistema de abordagem um cenário propício para a aplicação e validação de novos recursos diagnósticos como, por exemplo, os testes rápidos.²⁹⁵

O planejamento da vigilância clínica e virológica do dengue deve considerar o aprimoramento do diagnóstico das doenças febris agudas, independentemente da gravidade com que se apresentem, dispensando-se igual atenção às formas brandas ou graves, e a otimização das capacidades da rede de saúde, a fim de se criarem estratégias complementares de atendimento.²⁹⁶

A vigilância do dengue a partir da abordagem da SFA representa uma estratégia útil e relativamente simples para o monitoramento da circulação destes vírus em humanos, devendo ser repetida anualmente, mesmo em curtos períodos, antes e durante a estação chuvosa.

Este modelo pode ser empregado em um percentual de pacientes febris em várias outras áreas endêmicas, possibilitando a mudança das medidas de controle pela detecção precoce do aumento de casos de dengue, já que existe grande discussão sobre a capacidade dos indicadores vetoriais em prever epidemias.²⁹⁷

O esclarecimento diagnóstico dos demais casos de doença febril aguda não foi realizado neste estudo, nem fazia parte dos objetivos específicos, e isto sim pode sofrer a influência da sazonalidade. É iminente, porém, a necessidade de se ampliar a investigação dos pacientes agudamente febris para outras enfermidades como as infecções por influenza, hantavírus, Mayaro, Oropouche, parvovírus B19 e encefalites virais, o que, a despeito do altíssimo custo para a aquisição de insumos laboratoriais, permitiria uma adequada vigilância de doenças emergentes na região, utilizando-se de tecnologia já disponível no Brasil.^{298, 299}

A abordagem da SFA realizada em Iquitos, no Peru, entre 2000 e 2003, revelou que os agentes virais (dengue, Mayaro e Oropouche) eram os responsáveis por grande parte dos casos investigados.³⁰⁰

Nossa proposta é de que se empregue, por amostragem, a investigação sistemática dos pacientes febris agudos de acordo com o diagnóstico sindrômico, em diferentes períodos ao longo do ano, conforme apresentado na figura 34.

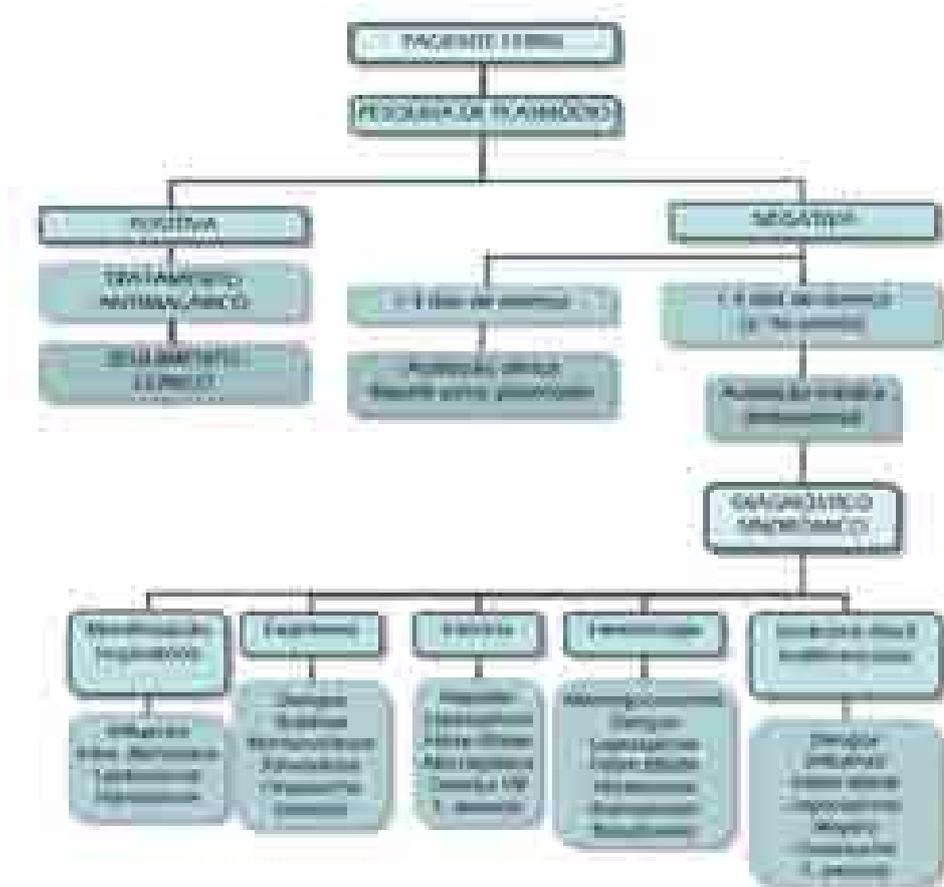


Figura 34. Fluxograma proposto para a investigação da SFA na FMT-AM
 (tto= tratamento; Doença VB= doença de vias biliares)

7.5 FASE C: CONCLUSÕES

1. A apresentação clínica das infecções por dengue e malária foram muito semelhantes na população estudada, o que não permite definir com precisão um diagnóstico clínico presuntivo;
2. A realização sistemática da pesquisa de plasmódio, através do método da gota espessa de sangue, deve ser mantida como rotina na FMT-AM para todo paciente febril, por apresentar baixo custo para a sua execução e grande benefício para o diagnóstico e tratamento precoce da infecção malárica, o que repercute diretamente na letalidade da doença febril mais comum na região;
3. A vigilância dos pacientes agudamente febris sem diagnóstico de malária pode ser um instrumento eficiente para o monitoramento de epidemias de dengue e da circulação de novos sorotipos virais;
4. Novas técnicas de diagnóstico laboratorial como a RT-PCR devem ser incorporadas à abordagem da síndrome febril aguda, a fim de se incrementar a identificação dos sorotipos de vírus dengue em circulação.

PERSPECTIVAS



“It is safe to say that most emerging arbovirus diseases follow ecological modifications.

It is naïve to think that humans will stop building cities and dams, or stop entering and destroying the forest. We can, however, learn more about risk and risk management; and we must continue to support environmental and health assessments, and begin to believe our scientifically based predictions and act on them.”

Robert Ellis Shope, 1929-2004

Em complementação a este estudo, duas novas frentes de trabalho darão continuidade à linha de pesquisa da vigilância sindrômica e ao monitoramento de doenças emergentes na Amazônia Ocidental Brasileira, através dos seguintes projetos de pesquisa já aprovados:

1. A globalização, o ecossistema amazônico e as doenças emergentes: uma proposta de cooperação interinstitucional para implementação de um programa de vigilância sindrômica e do laboratório de biossegurança nível 3 – SUSAM/FMT-AM

Fonte de financiamento: Ministério da Saúde, CNPq e Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM)

Recursos: R\$ 400.000,00

Objetivos gerais:

- Implementar um programa de vigilância sindrômica para doenças emergentes na região de Manaus e em dez municípios limítrofes;
- Viabilizar o funcionamento do laboratório nível 3 de biossegurança (NB3), instalado na FMT-AM.

2. Vigilância da síndrome febril aguda: uma proposta de consórcio FMTAM/FVS/FIOCRUZ para a otimização do diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial e vigilância epidemiológica de doenças febris agudas no Estado do Amazonas

Fonte de financiamento: Ministério da Saúde, CNPq e Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM)

Recursos: R\$ 130.000,00

Objetivos gerais:

- Implementar um programa de vigilância sindrômica de doenças febris agudas na região de Manaus e em dez municípios limítrofes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dmochowski L. Viral type A and type B hepatitis: morphology, biology, immunology and epidemiology--a review. *Am J Clin Pathol.* 1976 65(5 Suppl):741-86.
2. Rezende JM. Caminhos da Medicina: as grandes epidemias da história. 2002 [Acesso em 20 fevereiro 2007]; Disponível em: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/epidemias.htm>
3. Salles P. Medicina Social. In: Salles P, editor. História da Medicina no Brasil. 2ª ed. Belo Horizonte: COOPMED; 2004. p. 149-59.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
5. Frerichs RR. Epidemiologic surveillance in developing countries. *Annu Rev Public Health.* 1991 12:257-80.
6. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med.* 1963 268:182-92.
7. Hamman EM, Laguardia J. Reflections on Epidemiological Surveillance: beyond notifiable diseases. *Inf Epidemiol SUS.* 2000 9(3):211-20.
8. Waldman EA. Vigilância em Saúde Pública. São Paulo: Fundação Peirópolis Ltda; 1998.
9. Waldman EA. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. *Inf Epidemiol SUS.* 1998 7(3):7-26.

10. Carvalho D, Werneck GL. Vigilância epidemiológica: história, conceitos básicos e perspectivas. Textos de Apoio em Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1998. p. 17–32.
11. WHO. Resolution of the executive board of the WHO. Revision of the International Health Regulations (EB111.R13). Geneva: World Health Organization; 2003.
12. Baker MG, Fidler DP. Global public health surveillance under new international health regulations. *Emerg Infect Dis.* 2006 12(7):1058–65.
13. CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System. [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/nndsshis.htm>
14. CDC. Syndrome definitions for diseases associated with critical bioterrorism-associated agents. 2003 [Acesso em 24 janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.bt.cdc.gov/surveillance/syndromedef/pdf/syndromedefinitions.pdf>
15. CDC. National Electronic Telecommunications System for Surveillance. [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/netss.htm>
16. Public health agency of Canada. 2007 [Acesso em 24 janeiro 2007]; Disponível em: http://www.phac-aspc.gc.ca/new_e.html
17. Weinberg J, Nohynek H, Giesecke J. Desenvolvimento de uma rede eletrônica europeia para as doenças transmissíveis: o programa IDA-HSSCD. *Euro Surveill.* 1997 2(7):51–3.
18. Niedrig M, Niklasson B, Lloyd G, Schmitz H, Le Guenno B. Desenvolvimento de uma rede europeia para diagnóstico de doenças virais "importadas" (ENIVD). *Euro Surveill.* 1998 3(7):80.

19. European Surveillance – EuroSurveillance. [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org>
20. Ang BC, Chen MI, Goh TL, Ng YY, Fan SW. An assessment of electronically captured data in the patient care enhancement system (PACES) for syndromic surveillance. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 34(9):539–4.
21. Safaie A, Mousavi SM, LaPorte RE, Goya MM, Zahraie M. Introducing a model for communicable diseases surveillance: cell phone surveillance (CPS). *Eur J Epidemiol*. 2006 21:627–32.
22. Silva Júnior JB. Epidemiologia em serviço: uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde [Tese de Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2004.
23. Brito LSF. Sistema de informações de agravos de notificação – SINAN. *Anais do Seminário de Vigilância Epidemiológica*. Brasília, 1993 Ministério da Saúde; 1993 p.145–46.
24. Teixeira MG. Secretaria de Vigilância em Saúde: novas perspectivas para o SUS (editorial especial). *Rev Bras Epidemiol*. 2003 6(3):197–99.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto N°. 4.726, de 9 de junho de 2003. In: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2003.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria N° 1, de 17 de janeiro de 2005. 2005.
27. Escotesguy CC, Medronho RA. A importância dos núcleos de vigilância hospitalar. *Cad Saúde Colet (Rio de Janeiro)* 2005 13(3):583–84.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de informações estratégicas em vigilância em saúde – CIEVS. 2006 [Acesso em 20 fevereiro 2007]; Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apostila_cievs_bilingue.pdf

29. Pinto LF. Três reflexões sobre segurança nacional na Amazônia. *Estud Av.* 2002 16(46):131-40.
30. Leite RC. O SIVAM: uma oportunidade perdida. *Estud Av.* 2002 16(46):123-30.
31. Teixeira CF, Paim JS, Vilasbôas AN. SUS, modelos assistenciais e vigilância da saúde. *Inf Epidemiol SUS.* 1998 VII(2):7-28.
32. PAHO. Meeting of the task force on surveillance for emerging and reemerging infectious diseases (PAHO/HCP/HCT/98.110). Rio de Janeiro; 1997.
33. Groce NE, Reeve ME. Traditional healers and global surveillance strategies for emerging diseases. *Emerg Infect Dis.* 1996 2(4):351-3.
34. PAHO. Enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes (CD38/17). Washington, DC; 1995.
35. PAHO. Meeting of the task force on surveillance for emerging and reemerging infectious diseases (PAHO/HCP/HCT/97.001). Washington, DC; 1996.
36. PAHO. Meeting to Establish a Network of Laboratories for the Surveillance of Emerging Infectious Diseases (EID) in the Amazon Region (PAHO/HCP/HCT/106/98). Manaus; 1998.
37. PAHO. Second meeting of a surveillance network for emerging infectious diseases in the Southern Cone region (PAHO/HCP/HCT/154/99) Brasília; 1999.
38. WHO. Pauta para la vigilancia de las infecciones de transmisión sexual; 1999.

-
39. WHO. Progress in reducing global measles deaths: 1999–2004. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 81(10):89–96.
40. da Cunha RV, Miagostovich MP, Petrola Z, de Araujo ES, Cortez D, Pombo V, et al. Retrospective study on dengue in Fortaleza, state of Ceará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998 93(2):155–9.
41. Thatcher BD, Figueiredo RMP, Guerra MV, Alecrim WD. Doenças exantemáticas diagnosticadas no Laboratório de Arbovirologia da FMT/IMT-AM, período 1998–1999. *Anais do XXXVI Congresso Brasileiro de Medicina Tropical.* São Luís, 2000. *Rev Soc Bras Med Trop;* 2000 v.33 (Supl.I), p.434–5.
42. WHO. Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance: the surveillance strategy for poliomyelitis eradication. *Wkly Epidemiol Rec.* 1998 73(16):113–20.
43. Hannoun C. Planos pandémicos contra a gripe na Europa: história e princípios. *Euro Surveill.* 1998 3(3):26–8.
44. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. *BMJ.* 2005 331(7524):1066–9.
45. Stoto MA, Matthias S, Louis TM. Syndromic Surveillance: is it worth the effort? *Chance.* 2004 17(1):19–24.
46. Sosin DM. Syndromic surveillance: the case for skillful investment. *Biosecur Bioterror.* 2003 1(4):247–53.
47. Heffernan R, Mostashari F, Das D, Karpati A, Kuldorff M, Weiss D. Syndromic surveillance in public health practice, New York City. *Emerg Infect Dis.* 2004 10(5):858–64.
48. CDC. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. 1994 [Acesso em 23 abril 2003]; Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/publications/eid_plan/

49. Mostashari F, Hartman J. Syndromic surveillance: a local perspective. *J Urban Health*. 2003 80(2 Suppl 1):i1–7.
50. PAHO. Second Meeting to Establish a Surveillance Network for Emerging Infectious Diseases (EID) in the Amazon Region (PAHO/HCP/HCT/143/99). Tarapoto; 1999.
51. PAHO. Third meeting of the surveillance networks for emerging infectious diseases in the Amazon and Southern Cone regions (PAHO/HCP/HCT/178/01). Atlanta; 2000.
52. Marfin AA, Gubler DJ. West Nile encephalitis: an emerging disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001 33(10):1713–9.
53. Hajjeh RA, Relman D, Cieslak PR, Sofair AN, Passaro D, Flood J, et al. Surveillance for unexplained deaths and critical illnesses due to possibly infectious causes, United States, 1995–1998. *Emerg Infect Dis*. 2002 8(2):145–53.
54. Weinberg M, Waterman S, Lucas CA, Falcon VC, Morales PK, Lopez LA, et al. The U.S.–Mexico Border Infectious Disease Surveillance project: establishing bi–national border surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2003 9(1):97–102.
55. CDC. Syndromic surveillance for bioterrorism following the attacks on the World Trade Center—New York City, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 51 Spec No:13–5.
56. Sanders EJ, Borus P, Ademba G, Kuria G, Tukei PM, LeDuc JW. Sentinel surveillance for yellow fever in Kenya, 1993 to 1995. *Emerg Infect Dis*. 1996 2(3):236–8.
57. Del Aguila R, Morales AM. Fiebre Amarilla: la experiencia en la implementacion de la vigilancia sindromica (mimeografado). Peru; 2001.

58. Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Sistema de vigilancia del síndrome febril icterico y febril hemorrágico y fiebre amarilla. Direccion de Epidemiologia; 1998. p. 35(mimeografado).
59. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia del síndrome febril agudo. 2005 [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.cba.gov.ar/vercanal.jsp?idCanal=47399>
60. PAHO. V Reunión de la Red de Vigilancia de las Enfermedades Emergentes y Reemergentes del cono sur. Santiago del Chile; 2003.
61. PAHO. III Reunión de la Red de Vigilancia de Enfermedades Infecciosas Emergentes de los países Amazónicos (OPS/HCP/HCT/205/02). Salvador; 2001.
62. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde. Vigilância sindrômica das doenças íctero-febris agudas. Boletim Epidemiológico 2000 [Acesso em 14 dezembro 2006]; Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/Vigiepi/Boletim/Primavera_2001/sindromica.htm
63. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Vigilância de síndrome febril icterica e da síndrome febril hemorrágica. Centro de Vigilância Epidemiológica – Divisão de Zoonoses; 2000. p. 10 (mimeografado).
64. Mourão MP, Lacerda MVG, Magalhães L, Alecrim WD, Alecrim MGC. Estudo clínico em crianças internadas com malária (*P. falciparum*) na FMT-AM. Anais do XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Salvador, 2001. Rev Soc Bras Med Trop; 2001 v.34 (Supl.I) p.71.
65. Lacerda MVG, Mourão MP, Alecrim WD, Alecrim MG. Estudo clínico em pacientes internados com malária (*P. falciparum*) na FMT/IMT-AM. Anais do XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Salvador, 2001. Rev Soc Bras Med Trop; 2001 v.34 (Supl.I), p.70-1.

66. Thatcher BD, Figueiredo RMP, Guerra MV, Alecrim WD. Descrição dos primeiros casos de parvovírus B19 no Estado do Amazonas. Anais do XXXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Luís, 2000. Rev Soc Bras Med Trop; 2000 v.33 (Supl.I), p.203-4.
67. Hope K, Durrheim DN, d'Espaignet ET, Dalton C. Syndromic Surveillance: is it a useful tool for local outbreak detection? J Epidemiol Community Health. 2006 60(5):374-5.
68. Stoto MA. Syndromic surveillance. Issues Sci Tech. 2005 Spring:49-56.
69. Wongsrichanalai C, Murray CK, Gray M, Miller RS, McDaniel P, Liao WJ, et al. Co-infection with malaria and leptospirosis. Am J Trop Med Hyg. 2003 68(5):583-5.
70. Deresinski S. Concurrent Plasmodium vivax malaria and dengue. Emerg Infect Dis. 2006 12(11):1802.
71. Barcus MJ, Hien TT, White NJ, Laras K, Farrar J, Schwartz IK, et al. Hepatitis b infection and severe Plasmodium falciparum malaria in Vietnamese adults. Am J Trop Med Hyg. 2002 66(2):140-2.
72. Singhsilarak T, Phongtananant S, Jenjittikul M, Watt G, Tangpakdee N, Popak N, et al. Possible acute coinfections in Thai malaria patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006 37(1):1-4.
73. Kothari VM, Karnad DR, Bichile LS. Tropical infections in the ICU. J Assoc Physicians India. 2006 54:291-8.
74. Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Travassos da Rosa APA, Travassos da Rosa JFS. Evidence of circulating hantaviruses in Brazilian Amazon through high prevalence of antibodies in residents of Manaus, Brazil. J Braz Assoc Adv Science. 1992 44(2/3):162-63.

-
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil. Vigilância em Saúde 2006 [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/folder_malaria_2006_web.pdf
76. Tauil PL. Perspectives of vector borne diseases control in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2006 39(3):275–7.
77. Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? Nat Rev Microbiol. 2006 4(9 Suppl):S7–20.
78. PAHO. Dengue surveillance. 2006 [Acesso em 15 fevereiro 2006]; Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue.htm>
79. Tauil PL. Urbanization and dengue ecology. Cad Saúde Pública. 2001 17 Suppl:99–102.
80. Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2004 27(5):319–30.
81. Kittigul L, Suankeow K, Sujirarat D, Yoksan S. Dengue hemorrhagic fever: knowledge, attitude and practice in Ang Thong Province, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003 34(2):385–92.
82. Magpusao NS, Monteclar A, Deen JL. Slow improvement of clinically-diagnosed dengue haemorrhagic fever case fatality rates. Trop Doct. 2003 33(3):156–9.
83. Tauil PL. Critical aspects of dengue control in Brazil. Cad Saúde Pública. 2002 18(3):867–71.

84. Ligon BL. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: a review of the history, transmission, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005 16(1):60–5.
85. Sandoval JJ, Saraiva MG, Amorim RD, Guerra MV, Albuquerque BC, Alecrim WD. Dengue na cidade de Manaus. Anais do XXXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Luís, 2000. *Rev Soc Bras Med Trop*; 2000 v.33 (Supl.I), p.211–2.
86. WHO. Yellow fever: trends over time. 2006 [Acesso em 18 de fevereiro 2007]; Disponível em:
<http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/trends/en/index.html#ihr>
87. WHO. The yellow fever situation in Africa and South America in 2004. 2005 [Acesso em 18 de fevereiro 2007]; Disponível em:
<http://www.who.int/wer/2005/wer8029.pdf>
88. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001 1(1):11–20.
89. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res.* 2003 60:343–95.
90. Weir E, Haider S. Yellow fever: readily prevented but difficult to treat. *CMAJ.* 2004 170(13):1909–10.
91. Tomori O. Impact of yellow fever on the developing world. *Adv Virus Res.* 1999 53:5–34.
92. Vasconcelos PF. Yellow Fever. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 36(2):275–93.
93. Forattini OP. Yellow fever. *Rev Saúde Pública.* 1999 33(6):534.

-
94. Vasconcelos PF. Yellow fever: reflections on the disease, prospects for the century and risk of re-urbanization. *Rev Bras Epidemiol.* 2002 5(2):244-58.
95. Velandia MP. Yellow fever and its control. *Biomédica.* 2004 24(1):5-6.
96. Tavares-Neto J, Freitas-Carvalho J, Nunes MR, Rocha G, Rodrigues SG, Damasceno E, et al. Serologic survey for yellow fever and other arboviruses among inhabitants of Rio Branco, Brazil, before and three months after receiving the yellow fever 17D vaccine. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 37(1):1-6.
97. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001 14(2):296-326.
98. Edwards CN. Leptospirosis: the need for clinical research. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 73(4):651.
99. Sehgal SC. Epidemiological patterns of leptospirosis. *Indian J Med Microbiol.* 2006 24(4):310-1.
100. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg.* 1999 61(4):630-4.
101. Wuthiekanun V, Sirisukkarn N, Daengsupa P, Sakaraserane P, Sangkakam A, Chierakul W, et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2007 13(1):124-26.
102. Ricaldi JN, Vinetz JM. Leptospirosis in the tropics and in travelers. *Curr Infect Dis Rep.* 2006 8(1):51-8.
103. Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 16 Suppl 5:73-7.

104. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003 3(12):757–71.
105. Doudier B, Garcia S, Quennee V, Jarno P, Brouqui P. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006 12(4):299–300.
106. Saraiva MG, Souza RS, Carvalho DL, Guerra MV, Amorim RD, Albuquerque BC. Leptospirose no município de Manaus: perfil dos casos registrados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Aracaju, 2004. *Rev Soc Bras Med Trop*; 2004 v.37 (Supl I), p.362.
107. Bensabath G, Hadler SC, Soares MC, Fields H, Maynard JE. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon Basin. *Bull Pan Am Health Organ*. 1987 21(1):16–27.
108. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macêdo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 73(4):808–14.
109. Assis SB, Valente JG, Fontes CJ, Gaspar AM, Souto FJ. Prevalence of hepatitis B viral markers in children 3 to 9 years old in a town in the Brazilian Amazon. *Rev Panam Salud Publica*. 2004 15(1):26–34.
110. Bensabath G, Soares MCP. The evolution of knowledge about viral hepatitis in Amazon region: from epidemiology and etiology to the prophylaxy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004 37 Suppl 2:14–26.
111. Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Parana R, Prata A, Santos JB, et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil--Labrea hepatitis--and in central Africa--Bangui hepatitis). *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992 25(3):155–60.

112. Santos JB. Febre Negra na região de Lábrea – Amazonas [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 1978.
113. Fonseca JCF. Hepatite Delta. Manaus: UFAM; 1993.
114. Bensabath G, Soares MCP. A febre negra de Lábrea e infecções pelo vírus delta. Instituto Evandro Chagas – 50 anos. Belém do Pará: Fundação SESP; 1986. p. 531–82.
115. Fonseca JCF, Ferreira LCL, Brasil LM, Castilho MC, Moss R, Barone M. Fulminant Lábrea hepatitis--the role of hepatitis A (HAV), B (HBV), C (HCV), and D (HDV) infection. (Preliminary report). Rev Inst Med Trop São Paulo. 1992 34(6):609–12.
116. Fonseca JCF. Hepatitis D. Rev Soc Bras Med Trop. 2002 35(2):181–90.
117. Farci P. Delta hepatitis: an update. J Hepatol. 2003 39 Suppl 1:S212–9.
118. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. BMJ. 2006 333(7558):78–82.
119. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre tifóide – situação atual da doença. 2007 [Acesso em 20 janeiro 2007]; Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21893
120. Schimdt CG, da Silva MV, Mendes TS, Vasconcelos MJ, Ribeiro AF, Madalosso G, et al. Febre tifóide: perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, no período de janeiro de 1994 a julho de 2002. Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Aracaju, 2004. Rev Soc Bras Med Trop 2004 v.37 (Supl. I), p.352.
121. Dimech C, Oliveira A, Carmo G, Gomes M, Navegantes W, Bonfim R, et al. Epidemiologia da febre tifóide no Brasil, 2000–2003. Anais do XLI

Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Florianópolis, 2005. Rev Soc Bras Med Trop; 2005 v.38 (Supl.I), p.105.

122. Saraiva MG, Barros TS, Monte RL, Moura MA, Mendes MG, Amorim RD, et al. Febre tifóide: importante doença de veiculação hídrica no Amazonas. Anais do XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Florianópolis, 2005. Rev Soc Bras Med Trop; 2005 v.38 (Supl.I), p.135.

123. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002 347(22):1770–82.

124. Ferreira PLC. Estudo das doenças febris íctero-hemorrágicas agudas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas no período de 2000 a 2002 [Monografia [Residência Médica em Infectologia]]. Manaus: FMT-AM; 2006.

125. International Conference of Harmonization. Good clinical practices (GCP) manual. Anais do 1997/1997

126. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki. 1964–1996.

127. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. 1996 [Acesso em 14 dezembro 2006]; Disponível em:
<http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>

128. Lacerda MV, Mourão MP, Tavares AM. Rotinas da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Manaus: Gráfica Máxima; 2003.

129. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

130. Kratz A, Lewandowski KB. Normal reference laboratory values. N Engl J Med. 1998 339(15):1063–72.

-
131. Diz-Küçükkaya R, Gushiken FC, López JA. Thrombocytopenia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*. 7th ed. USA: McGraw Hill; 2005.
132. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico*. 2^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
133. WHO. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd ed. Geneva; 1997.
134. Mourão MPG, Lacerda MVG, Albuquerque BC, Sandoval JC, Figueiredo RMP, Pinto R, et al. Outbreak of dengue hemorrhagic fever in Manaus: strategies of health assistance and outcome. *Braz J Infect Dis*. 2001 5(Supl. 2):S22.
135. Zagne SM, Almeida MM, Santana RS, D'Andrea T, Faber Júnior O. A organização da rede de serviço do SUS de Niterói para atender ao paciente com dengue. *Anais do XXXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Guarapari, 1999. *Rev Soc Bras Med Trop*; 1999 v.32 (Supl.I), p.185.
136. Rigau-Perez JG, Clark GG. How to respond to a dengue epidemic: overview and experience in Puerto Rico. *Rev Panam Salud Publica*. 2005 17(4):282-93.
137. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987 81(5):821-3.
138. Guzmán MG, Kouri G, Morier L, Soler M, Fernandez A. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. *Bull Pan Am Health Organ*. 1984 18(3):213-20.
139. Martinez-Torres E. Dengue and hemorrhagic dengue: the clinical aspects. *Salud Publica Mex*. 1995 37 Suppl:S29-44.

140. Martinez-Torres E. Preventing deaths from dengue: a space and challenge for primary health care. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 20(1):60-74.
141. Marzochi KB. Dengue - clinical classification. *Cad Saúde Pública*. 1991 7(3):409-15.
142. Martinez RA, Diaz FA, Villar LA. Evaluation of the World Health Organization clinical definition of dengue. *Biomédica*. 2005 25(3):412-6.
143. Rigau-Perez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2006 6(5):297-302.
144. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 73(6):1059-62.
145. Marzochi KB. Dengue in Brazil--situation, transmission and control--a proposal for ecological control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1994 89(2):235-45.
146. Mourão MP, Lacerda MV, Albuquerque BC, Figueiredo RMP, Sandoval JJ, Pinto RC, et al. Epidemia de febre hemorrágica do dengue em Manaus: estratégias de assistência à saúde e resultados. *Anais do I Mostra de Experiências bem-sucedidas em Epidemiologia, Vigilância e Controle de Doenças (EXPOEPI)*. Brasília, 2001. Ministério da Saúde; 2001
147. Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis*. 2002 15(5):471-6.
148. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: roteiro para a capacitação de profissionais médicos no diagnóstico e tratamento. 2005 [Acesso em 24 janeiro 2007]; Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apostila_dengue_monitor.pdf
149. Luz KG, Gusmão N, Rodrigues R, Souto MC, Marinho L. Análises de casos de febre hemorrágica do dengue no Rio Grande do Norte em 1999 a

2003. Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Aracaju, 2004. Rev Soc Bras Med Trop; 2004 v.37 (Supl I), p.132.

150. Siqueira Júnior JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício ACR, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. *Emerg Infect Dis.* 2005 11(1):48–53.

151. Nogueira RM, Miagostovich MP, Schatzmayr HG, Moraes GC, Cardoso MA, Ferreira J, et al. Dengue type 2 outbreak in the south of the state of Bahia, Brazil: laboratorial and epidemiological studies. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1995 37(6):507–10.

152. Bravo JR, Guzman MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987 81(5):816–20.

153. da Cunha RV, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Barbosa AM, Paiva FG, Miranda RM, et al. Dengue epidemic in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, in 1997. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999 93(3):247–9.

154. Sierra BD, Kouri G, Guzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2006(in press).

155. Dale Carrol I, Toovey S, Van Gompel A. Dengue fever and pregnancy – a review and comment. *Travel Med Infect Dis.* 2007 (in press).

156. Malhotra N, Chanana C, Kumar S. Dengue infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 94(2):131–2.

157. da Cunha RV, Dias M, Nogueira RM, Chagas N, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1995 37(6):517–21.

158. Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Vega RA. Effectiveness of early dipyron administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 23(10):593-7.
159. Shukla MI, Chaturvedi UC. Dengue virus-induced suppressor factor stimulates production of prostaglandin to mediate suppression. *J Gen Virol*. 1981 56(Pt 2):241-9.
160. Medin CL, Rothman AL. Cell type-specific mechanisms of interleukin-8 induction by dengue virus and differential response to drug treatment. *J Infect Dis*. 2006 193(8):1070-7.
161. Ranganathan SS, Sathiadas MG, Sumanasena S, Fernandopulle M, Lamabadusuriya SP, Fernandopulle BM. Fulminant hepatic failure and paracetamol overuse with therapeutic intent in febrile children. *Indian J Pediatr*. 2006 73(10):871-5.
162. Pereira G, da Cunha RV, Paniago AM, Uehara PM, Uehara SN, Miagostovich MP. caracterização clínica e epidemiológica do dengue hemorrágico em Campo Grande – Mato Grosso do Sul: um estudo de 70 casos confirmados, 2002. *Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Aracaju, 2004. *Rev Soc Bras Med Trop*; 2004 v.37(Supl.I), p.135.
163. Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. *Inflammopharmacology*. 2003 11(4):401-13.
164. Rodrigues MB, Freire HB, Correa PR, Mendonca ML, Silva MR, Franca EB. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *J Pediatr (Rio J)*. 2005 81(3):209-15.
165. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol*. 2002 156(1):40-51.

-
166. Nunes–Araujo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003 97(4):415–9.
167. Nogueira SA. The challenge of diagnosing dengue in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 81(3):191–2.
168. Méndez A, González G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomédica*. 2003 23(2):180–93.
169. Nimmannitya S. Dengue hemorrhagic fever: disorders of hemostasis. 1999 [Acesso em 10 de janeiro 2007]; Disponível em: <http://www.ishapd.org/1999/50.pdf>
170. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000 13(2):261–76.
171. Kuo CH, Tai DI, Chang–Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1992 47(3):265–70.
172. Uehara PM, da Cunha RV, Pereira GRO, de Oliveira PAO. Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 36(9):544–47.
173. Itha S, Kashyap R, Krishnani N, Saraswat VA, Choudhuri G, Aggarwal R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *Natl Med J India*. 2005 18(3):127–30.
174. Larreal Y, Valero N, Estevez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. Hepatic alterations in patients with dengue. *Invest Clin*. 2005 46(2):169–78.
175. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*. 2004 8(2):156–63.

176. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol*. 1997 148(4):273–7.
177. Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VG, Fernando S, Karunatilaka DH, Aaskov J, et al. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. 2006 91(5):396–400.
178. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 100(7):608–14.
179. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993 24(3):467–71.
180. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyakorn U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. *J Med Assoc Thai*. 2002 85 Suppl 1:S298–301.
181. Schexneider KI, Reedy EA. Thrombocytopenia in dengue fever. *Curr Hematol Rep*. 2005 4(2):145–8.
182. Wiwanitkit V. Bleeding and other presentations in Thai patients with dengue infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004 10(4):397–8.
183. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005 36(4):896–900.
184. Diaz–Quijano FA, Villar–Centeno LA, Martinez–Vega RA. Complications associated to severe thrombocytopenia in patients with dengue. *Rev Med Chil*. 2006 134(2):167–73.
185. Wiwanitkit V. The importance of platelet counts in dengue infection: 35 cases and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004 10(4):399–402.

-
186. Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Dewan DK. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever--a reappraisal. *Indian Pediatr.* 2001 38(5):477-81.
187. Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* 2002 140(5):629-31.
188. Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, Prema R, Sargunam CS, Ramamurthy N. Dengue fever epidemic in Chennai--a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr.* 2002 39(11):1027-33.
189. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002 35(3):277-85.
190. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 65(6):840-7.
191. Navarrete-Espinosa J, Gomez-Dantes H, Celis-Quintal JG, Vazquez-Martinez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2005 47(3):193-200.
192. Casals-Pascual C, Kai O, Newton CR, Peshu N, Roberts DJ. Thrombocytopenia in falciparum malaria is associated with high concentrations of IL-10. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 75(3):434-6.
193. Inyang AL, Sodeinde O, Okpako DT, Essien EM. Platelet reactions after interaction with cultured *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Br J Haematol.* 1987 66(3):375-8.
194. Essien EM, Ebhota MI. Platelet secretory activities in acute malaria (*Plasmodium falciparum*) infection. *Acta Haematol.* 1983 70(3):183-8.

195. Essien EM, Arnout J, Deckmyn H, Vermeylen J, Verstraete M. Blood changes and enhanced thromboxane and 6-keto prostaglandin F1 alpha production in experimental acute Plasmodium bergeri infection in hamsters. *Thromb Haemost.* 1984 51(3):362-5.
196. Jaroonvesama N. Intravascular coagulation in falciparum malaria. *Lancet.* 1972 1(7744):221-3.
197. Lacerda MV, Mourão MP, Sardinha JF, Prado A, Gimaque JB, Alecrim MG, et al. Avaliação clínica da plaquetopenia encontrada em pacientes com malária, na Amazônia ocidental brasileira. Anais do XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Florianópolis, 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*; 2005 v.38 (Supl.I), p.495.
198. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, Pulgate C. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1989 20(1):19-25.
199. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 8(1):249-70.
200. Oishi K, Inoue S, Cinco MT, Dimaano EM, Alera MT, Alfon JA, et al. Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. *J Med Virol.* 2003 71(2):259-64.
201. Matondang AV, Widodo D, Zulkarnain I, Rengganis I, Trihandini I, Inada K, et al. The correlation between thrombopoietin and platelet count in adult dengue viral infection patients. *Acta Med Indones.* 2004 36(2):62-9.
202. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health.* 2004 9(9):1022-9.

-
203. Diaz-Quijano FA, Martinez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Early indicators of severity in dengue virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 23(9):529-32.
204. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997 176(2):313-21.
205. Kularatne SA, Gawarammana IB, Kumarasiri PR. Epidemiology, clinical features, laboratory investigations and early diagnosis of dengue fever in adults: a descriptive study in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005 36(3):686-92.
206. Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DS, Lima AA, Guimaraes MJ, et al. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife, PE, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 39(1):9-13.
207. Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, Rothwell SW. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 66(4):435-41.
208. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis*. 2004 189(2):221-32.
209. Cardier JE, Balogh V, Perez-Silva C, Romano E, Rivas B, Bosch N, et al. Relationship of thrombopoietin and interleukin-11 levels to thrombocytopenia associated with dengue disease. *Cytokine*. 2006 34(3-4):155-60.
210. Mitrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, Sangkawibha N, Ahandrik S. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1977 26(5 Pt 1):975-84.

211. Lin SF, Liu HW, Chang CS, Yen JH, Chen TP. Hematological aspects of dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1989 5(1):12–6.

212. Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol*. 2001 63(2):143–9.

213. Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, et al. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol*. 2004 138(2):299–303.

214. Jong JB, Pohan HT, Zulkarnain I, Tambunan KL, Panggabean MM, Setiabudy RD, et al. The correlation between coagulation test and albumin with antithrombin III in Dengue hemorrhagic fever. *Acta Med Indones*. 2004 36(2):57–61.

215. Carlos CC, Oishi K, Cinco MT, Mapua CA, Inoue S, Cruz DJ, et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 73(2):435–40.

216. Phuong CXT, Nhan TN, Wills B, Kneen R, Ha NTT, Mai TTT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health*. 2002 7(2):125–32.

217. Norlijah O, Khamisah AN, Kamarul A, Paeds M, Mangalam S. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia*. 2006 61(1):22–7.

218. Wiwanitkit V. The tourniquet test is still a good screening tool for dengue illness. *Trop Doct*. 2005 35(2):127–8.

-
219. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India*. 1999 47(2):203-4.
220. Kabra SK, Jain Y, Madhulika, Tripathi P, Singhal T, Broor S, et al. Role of platelet transfusion in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr*. 1998 35(5):452-5.
221. Alam R, Siddiqui FM, Rahman S, Haque AK, Sarker CB, Siddiqui NI, et al. Management of dengue by the WHO guided national guidelines. *Mymensingh Med J*. 2004 13(1):43-7.
222. Lum LC, Abdel-Latif Mel A, Goh AY, Chan PW, Lam SK. Preventive transfusion in Dengue shock syndrome—is it necessary? *J Pediatr*. 2003 143(5):682-4.
223. Kumar ND, Tomar V, Singh B, Kela K. Platelet transfusion practice during dengue fever epidemic. *Indian J Pathol Microbiol*. 2000 43(1):55-60.
224. Isarangkura P, Tuchinda S. The behavior of transfused platelets in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993 24 Suppl 1:222-4.
225. Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Kowsathit P, et al. Transfusion requirements in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000 31(1):10-4.
226. Balasubramanian S, Anandnathan K, Shivbalan S, Datta M, Amalraj E. Cut-off hematocrit value for hemoconcentration in dengue hemorrhagic fever. *J Trop Pediatr*. 2004 50(2):123-4.
227. Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, Muralinath S, Shivbalan S. A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr*. 2006 43(4):334-9.

228. Wills BA, Oragui EE, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Farrar JJ, et al. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis.* 2004 190(4):810–8.
229. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, Chiu KW, Lu SN, Kuo CM, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. *J Clin Ultrasound.* 2004 32(8):386–8.
230. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg.* 2004 70(2):172–9.
231. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* 2006 11(8):1238–55.
232. Gattás VL, Siqueira A, Lima Neto AS, Mourão MPG, Oliveira WK, Carmo EH. Sistema de vigilância de síndrome febril icterica aguda e/ou síndrome febril hemorrágica aguda. Brasil, 2004. *Boletim Eletrônico Epidemiológico;* 2004. p. 1–5.
233. Mourão MP, Gimaque JB, Araújo JG, Albuquerque BC, Alecrim WD, Santos JB. Vigilância das síndromes febris ictericas e/ou hemorrágicas agudas: a experiência da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. *Anais do XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Florianópolis, 2005. *Rev Soc Bras Med Trop;* 2005 v.38 (Supl. I), p.159.
234. Tan HF, Chang CK, Tseng HF, Lin W. Evaluation of the National Notifiable Disease Surveillance System in Taiwan: An example of varicella reporting. *Vaccine.* 2006.
235. Friedman SM, Sommersall LA, Gardam M, Arenovich T. Suboptimal reporting of notifiable diseases in Canadian emergency departments: a

- survey of emergency physician knowledge, practices, and perceived barriers. *Can Commun Dis Rep.* 2006 32(17):187–98.
236. Prato R, Napoli C, Barbuti G, Germinario C, Lopalco PL. General practitioners and mandatory surveillance of communicable diseases: a descriptive study in Puglia (South Italy). *Ann Ig.* 2004 16(3):449–55.
237. Al-Laham H, Khoury R, Bashour H. Reasons for underreporting of notifiable diseases by Syrian paediatricians. *East Mediterr Health J.* 2001 7(4–5):590–6.
238. Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola A, et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg.* 1999 61(5):825–9.
239. Fix AD, Martin OS, Gallicchio L, Vial PA, Lagos R. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile: risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 66(5):628–32.
240. da Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NT, Veiga AP, Canzian M, Marotto PC, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1997 39(4):231–4.
241. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hantavíroses: casos e óbitos por unidade federada no Brasil, 1993–2005. 2006 [Acesso em 20 fevereiro 2007]; Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_obitos_hanta_2005.pdf
242. Silva JA, Freitas D, Rusi RM, Urquidi D, Santos M, Pelegrino H, et al. Avaliação descritiva do surto da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Distrito Federal e Goiás, Brasil, 2004. *Anais do XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Florianópolis, 2005. *Rev Soc Bras Med Trop;* 2005 v.38 (Supl.I), p.485.

243. Pincelli MP, Barbas CSV, Carvalho CRR, Oliveira Jr AD, Souza LTM, Figueiredo LTM. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. *J Pneumol*. 2003 29(5):309–24.
244. Figueiredo LTM, Forster AC, Fulhorst C, Rodrigues EMS, Koster F, Campos GM, et al. A contribution to the knowledge of hantaviruses in Brazil. *Inf Epidemiol SUS*. 2000 9(3):167–78.
245. Santos ED, Garrett DO. Avaliação do sistema de vigilância de hantavírus no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2005 14(1):14–31.
246. Vasconcelos PF, Travassos da Rosa AP, Rodrigues SG, Travassos da Rosa ES, Degallier N, Travassos da Rosa JF. Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses. *Cad Saúde Pública*. 2001 17 Suppl:155–64.
247. Afifi S, Earhart K, Azab MA, Youssef FG, El Sakka H, Wasfy M, et al. Hospital-based surveillance for acute febrile illness in Egypt: a focus on community-acquired bloodstream infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 73(2):392–9.
248. Ismail TF, Wasfy MO, Abdul-Rahman B, Murray CK, Hospenthal DR, Abdel-Fadeel M, et al. Retrospective serosurvey of leptospirosis among patients with acute febrile illness and hepatitis in Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 75(6):1085–89.
249. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JA, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop*. 2005 96(1):36–46.
250. Levett PN, Branch SL, Edwards CN. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 62(1):112–4.

251. Sanders EJ, Rigau-Perez JG, Smits HL, Deseda CC, Vorndam VA, Aye T, et al. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996 [correction of 1966]. *Am J Trop Med Hyg.* 1999 61(3):399-404.
252. Tavares LM, Colnago EM, Almeida LA, Cordeiro SN, Rodrigues TM, Gonçalves ER, et al. Estimativa da subnotificação de casos de leptospirose no Rio de Janeiro. *Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Aracaju, 2004. *Rev Soc Bras Med Trop;* 2004 v.37 (Supl I), p.346.
253. Alonso BR, Haz HJG, Maza BP, de la Paz RC. Diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2001 17(1):68-73.
254. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria N°5, Diário Oficial da União N°38. 2006 [Acesso em 24 de janeiro 2007]; Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_5_2006.pdf
255. Laguardia J, Penna ML. Definição de caso e vigilância epidemiológica. *Inf Epidemiol SUS.* 1999 VIII(4):63-6.
256. Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. *Emerg Infect Dis.* 2003 9(10):1197-204.
257. Bravata DM, McDonald KM, Smith WM, Rydzak C, Szeto H, Buckeridge DL, et al. Systematic review: surveillance systems for early detection of bioterrorism-related diseases. *Ann Intern Med.* 2004 140(11):910-22.
258. Kaufmann AF, Pesik NT, Meltzer MI. Syndromic surveillance in bioterrorist attacks. *Emerg Infect Dis.* 2005 11(9):1487-8.
259. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Clin Lab Med.* 2002 22(4):981-1020, viii.

260. Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill*. 2004 9(12):E11-2.
261. Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res*. 2003 57(1-2):89-100.
262. Figueiredo LTM. Viral hemorrhagic fevers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 39(2):203-10.
263. Tesh RB. Viral hemorrhagic fevers of South America. *Biomédica*. 2002 22(3):287-95.
264. Phuong HL, de Vries PJ, Nagelkerke N, Giao PT, Hung Q, Binh TQ, et al. Acute undifferentiated fever in Binh Thuan province, Vietnam: imprecise clinical diagnosis and irrational pharmaco-therapy. *Trop Med Int Health*. 2006 11(6):869-79.
265. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2006 6:123.
266. Peru. Ministerio de Salud. Perfil etiologico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2005 22(3):165-74.
267. Leelarasamee A, Chupaprawan C, Chenchittikul M, Udompanthurat S. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2004 87(5):464-72.
268. Ellis RD, Fukuda MM, McDaniel P, Welch K, Nisalak A, Murray CK, et al. Causes of fever in adults on the Thai-Myanmar border. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 74(1):108-13.

269. Torres de Yon Y, Mayca Perez JA, Llanos-Zavalaga LF, Velásquez Hurtado JE, Capristano SV. Virus influenza y el diagnóstico diferencial de sintomáticos febriles en la costa norte del Perú (Mayo, 2001). *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004 21(1):12-7.
270. Gianella A. Agentes causales de síndrome febril en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 1999-2000. 2000. p. 7.
271. Gonçalves MJF, Alecrim WD. Non-planned urbanization as a contributing factor for malaria incidence in Manaus-Amazonas, Brazil. *Rev Salud Pública*. 2004 6(2):156-66.
272. Suttinont C, Losuwanaluk K, Niwatayakul K, Hoontrakul S, Intaranongpai W, Silpasakorn S, et al. Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a prospective observational study. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006 100(4):363-70.
273. Domingues RB, Kuster GW, Onuki de Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*. 2006 26(7):879-82.
274. Campagna DS, Miagostovich MP, Siqueira MM, da Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 82(5):354-8.
275. Malavige GN, Velathanthiri VG, Wijewickrama ES, Fernando S, Jayaratne SD, Aaskov J, et al. Patterns of disease among adults hospitalized with dengue infections. *QJM*. 2006 99(5):299-305.
276. Borborema CA, Pinheiro FP, Albuquerque BC, da Rosa AP, da Rosa JF, Dourado HV. First occurrence of outbreaks caused by Oropouche virus in the State of Amazonas. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1982 24(3):132-9.
277. Anand AC, Puri P. Jaundice in malaria. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 20(9):1322-32.

278. Shubhakaran, Jakhar R. Malarial hepatitis. *J Assoc Physicians India*. 2005 53:653; author reply -5.
279. Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*. 2000 46(1):40-3.
280. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006 26(1):17-23.
281. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA*. 2005 293(8):987-97.
282. Lagerlov P, Loeb M, Slettevoll J, Lingjaerde OC, Fetveit A. Severity of illness and the use of paracetamol in febrile preschool children; a case simulation study of parents' assessments. *Fam Pract*. 2006 23(6):618-23.
283. Teng CL, Nik-Sherina H, Ng CJ, Chia YC, Atiya AS. Antibiotic prescribing for childhood febrile illness by primary care doctors in Malaysia. *J Paediatr Child Health*. 2006 42(10):612-7.
284. Afolabi BM, Brieger WR, Salako LA. Management of childhood febrile illness prior to clinic attendance in urban Nigeria. *J Health Popul Nutr*. 2004 22(1):46-51.
285. Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ*. 2004 329(7476):1212.
286. Leduc DG, Pless IB. Pediatricians and general practitioners: a comparison of the management of children with febrile illness. *Pediatrics*. 1982 70(4):511-5.
287. Ocazonez RE, Cortes F, Villar LA. Vigilancia del dengue basada en el laboratorio: diferencias en el número de casos y virus aislados según la

recolección del suero y la prueba serológica. *Colomb Med.* 2005 36(2):65–72.

288. Hossain MA, Khatun M, Arjumand F, Nisaluk A, Breiman RF. Serologic evidence of dengue infection before onset of epidemic, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2003 9(11):1411–4.

289. Fredi Alexander Díaz–Quijano FA, Martínez–Vega RA, Ocazonez RE, Villar–Centeno LA. Evaluation of IgM determination in acute serum for the diagnosis of dengue in an endemic area. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006 24(2):90–2.

290. de Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis.* 2004 8(6):390–8.

291. Figueiredo LTM. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect.* 2000 2(13):1643–9.

292. Grobusch MP, Niedrig M, Gobels K, Klipstein–Grobusch K, Teichmann D. Evaluation of the use of RT–PCR for the early diagnosis of dengue fever. *Clin Microbiol Infect.* 2006 12(4):395–7.

293. Feres VC, Martelli CM, Turchi MD, Junior JB, Nogueira RM, Rocha BA, et al. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994–2003. *J Clin Virol.* 2006 37(3):179–83.

294. Singh K, Lale A, Eong Ooi E, Chiu LL, Chow VTK, Tambyah P, et al. A prospective clinical study on the use of reverse transcription–polymerase chain reaction for the early diagnosis of dengue fever. *J Mol Diagn.* 2006 8(5):613–6.

295. Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NP, Dondorp AM. A systematic review and meta–analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM

- antibodies during acute infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 100(8):775–84.
296. Marzochi KB. Endemic dengue: surveillance strategy challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 37(5):413–5.
297. Gomes AC. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus* em programas de vigilância entomológica. *Inf Epidemiol SUS.* 1998 VII(3):49–57.
298. Bronzoni RV, Moreli ML, Cruz AC, Figueiredo LT. Multiplex nested PCR for Brazilian Alphavirus diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004 98(8):456–61.
299. Figueiredo LTM, Batista WC, Kashima S, Nassar ES. Identification of Brazilian flaviviruses by a simplified reverse transcription–polymerase chain reaction method using Flavivirus universal primers. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 59(3):357–62.
300. Guevara C, Laguna VA, Block K, Rios Z, Caceda R, Perez J, et al. Viral isolates in acute febrile illnesses in Iquitos, Peru, 2000–2003. *Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Aracaju, 2004. *Rev Soc Bras Med Trop;* 2004 v.37 (Supl.I), p.415.

OBRAS CONSULTADAS

Afifi A, Clark VA, May S. Computer-aided multivariate analysis. 4ª ed. New York: Chapman & Hall/CRC; 2004.

Diniz D, Guilhem D, Schüklenk U, editores. Ética na pesquisa: experiência de treinamento em países sul-africanos. Brasília: Editora da UnB; 2005.

Eco U. Como se faz uma tese. 20ª ed. São Paulo: Perspectiva; 2005.

Ferreira ABH. Novo Dicionário Eletrônico Aurélio versão 5.11, 3ª ed. [CD-ROM]: Editora Positivo; 2004.

Furasté PA. Normas técnicas para o trabalho científico: elaboração e formatação. 14ª ed. Porto Alegre: Gráfica e Editora Brasul Ltda.; 2006.

Merriam-Webster OnLine Search. 2005 [acesso em 20 de janeiro de 2007]; Disponível em: <http://www.m-w.com/>

Miller CC, Reardon MJ, Safi HJ. Risk stratification: a practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.

Moreira DA. O método fenomenológico na pesquisa. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2002.

Motta VT. Redação de artigos científicos biomédicos. Caxias do Sul: EDUCS; 2006.

Rey L. Dicionário de termos técnicos de Medicina e Saúde. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003.

Spector N. Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.

Vieira S. Análise de variância. São Paulo: Editora Atlas; 2006.

Zar JH. Biostatistical analysis. 4ª ed. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall; 1998.

ANEXOS

ANEXO A:

Protocolo de aprovação das fases B e C do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM



Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
Av. Pedro Teixeira, 28 - Dom Pedro
Cep: 69040-000
Manaus - Amazonas - Brasil



APROVAÇÃO Nº 0026

Registro CEP Nº 2125-05

CAAE - 0042.0.114.000-05

Processo Nº2125/2005-FMT-AM

Projeto de Pesquisa: Estudo das Doenças febris íctero-hemorrágicas agudas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas no período de 2000 a 2002.

Pesquisador responsável: Paulo Luis da Costa Ferreira

Instituição Sedladora: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas

Instituição Vinculada: Não se aplica

Área Temática Especial: Não se aplica

Patrocinador: Não se aplica

Registro para amaz. de mat. Biológico humano: Não se aplica

Após se proceder à análise relativo do Projeto em questão, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) em sessão do dia 28 de setembro de 2005 e de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação do Protocolo: APROVADO

Manaus, 28 de setembro de 2005

Dr. Luiz Carlos de Lima Ferreira
/ Coordenador de Ética em Pesquisa
FMT-AM

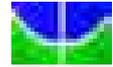
Obs: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº196, de 10.10.1996, inciso IX.3, letra "c") conforme o Formulário de acompanhamento dos Projetos aprovados no CEP, disponível em nossa home Page.

ANEXO B:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pós-Infirmação



ESTUDO DA VIGILÂNCIA SINDRÔMICA PARA AS DOENÇAS FEBRIS ÍCTERO-HEMORRÁGICAS AGUDAS



Número de
desuiza

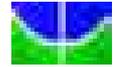
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS-INFORMAÇÃO

O abaixo assinado ou sob responsabilidade do seu responsável abaixo identificado que assina este documento, declara estar ciente após ter lido ou ouvido o presente Termo de Consentimento que lhe informa o seguinte:

- I. Que está participando de um estudo para saber qual doença o paciente apresenta, sendo tratado especificamente após ou durante a elucidação diagnóstica;
- II. Que a participação neste estudo é voluntária, assim como a sua recusa não implicará qualquer tipo de discriminação ou perda de benefícios a que o responsável ou seu dependente tenham direito;
- III. Que, havendo concordância para a participação no estudo, se procederá às seguintes condutas:
 - 1 - Preenchimento da ficha individual (constando de dados relativos à doença e ao paciente);
 - 2 - Para confirmação do diagnóstico se procederá à coleta de sangue (10ml), fezes, urina ou líquido cerebral, de acordo com protocolos de investigação universalmente difundidos;
 - 3 - O único risco decorrente do estudo é a dor local ocasionada pela retirada de sangue venoso com agulha, assim como pela coleta do líquido cerebral na coluna lombar. Raramente podem-se observar hemorragias leves nestes mesmos locais que são rapidamente contidas com curativo ou aplicação de compressas frias.
- IV. Após o tratamento, se houver necessidade e consentimento do participante e/ou seu responsável, serão feitas novas avaliações laboratoriais;
- V. Que, participando do estudo, o paciente ou a família não obterão quaisquer benefícios adicionais além dos já citados (diagnóstico da infecção e/ou doença), podendo desta forma beneficiar outros indivíduos;
- VI. Que a coleta de sangue, urina, fezes ou líquido cerebral são procedimentos utilizados de rotina no diagnóstico de doenças infecciosas e não dá direito a indenizações, pagamentos ou ressarcimento de gastos.
- VII. Que o material retirado do paciente se destina apenas à pesquisa constante do protocolo.



ESTUDO DA VIGILÂNCIA SINDRÔMICA PARA AS DOENÇAS FEBRIS ÍCTERO-HEMORRÁGICAS AGUDAS



VIII. Que o projeto poderá ser encerrado caso haja discordância por parte do paciente ou que possam prejudicar o sujeito da pesquisa.

IX. Que a participação neste estudo será **confidencial** e os registros ou resultados dos testes relacionados ao estudo serão mostrados apenas aos participantes e aos representantes da FMTAM, bem como a autoridades normativas estaduais ou nacionais, com o objetivo de garantir informações de pesquisas clínicas ou para fins normativos. A identidade dos participantes permanecerá sempre em confiabilidade. O patrocinador assegura que isso acontecerá de acordo com as normas legais reguladoras de proteção nacionais ou internacionais;

X. Que o participante e seus familiares têm direitos aos esclarecimentos que julgarem necessários a qualquer período do desenvolvimento deste estudo e será notificado sobre qualquer nova informação relacionada. A **Dra. Maria Paula Gomes Mourão**, cujo número de telefone é **(92) 238 1711 Ramal 301**, terá disponibilidade para atender e esclarecer possíveis dúvidas dos participantes;

XI. Que o participante tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento, sem qualquer retaliação, e também o direito de manter em seu poder cópia assinada deste documento;

XII. Que, por estar devidamente esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente expressa seu consentimento e/ou do seu responsável para inclusão como participante nesta pesquisa.

Data:/...../.....

.....
Nome do paciente

.....
Assinatura do paciente ou responsável legal

**Impressão dactiloscópica
(p/ analfabeto)**

Nome do médico:

Assinatura do médico:

ANEXO C:

Protocolo de aprovação da fase A do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM



GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL – FMT/IMT-AM
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

IDENTIFICAÇÃO

Número do Processo: 11103001-FMT/IMT-AM
Título do Projeto: Avaliação do modelo de vigilância epidemiológica por síndromes: implementação da abordagem síndromeica em doenças emergentes e re-emergentes.
Coordenador(a): Wilson Duarte Alacrin
Relator (a) do Processo: Dr. Jorge Augusto de Oliveira Gomes
Dia da Sessão: 12/06/2001.

DECISÃO

Nesta data, reunido, por unanimidade, o corpo do relator, a plenária do Comitê de Ética em Pesquisa APROVOU plenamente o projeto intitulado "Avaliação do modelo de vigilância epidemiológica por síndromes: implementação da abordagem síndromeica em doenças emergentes e re-emergentes."

Plenária do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical -FMT/IMT-AM, em Manaus 12 de junho de 2001.


DR. JORGE CARLOS DE LIMA FERREIRA
Coordenador de Ética em Pesquisa

ANEXO D:

Protocolo de assistência clínica aos pacientes com suspeita de dengue destinados à rede pública e privada da Cidade de Manaus



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS

**MANEJO DO PACIENTE COM DENGUE EM PRONTO
SOCORRO, SPA, AAR, CENTRO DE SAÚDE E UNIDADES
DE SAÚDE DA REDE PRIVADA***

1. Os pacientes com doença assemelhada à dengue devem ser, de forma geral, atendidos na Unidade de Saúde mais próxima de sua residência, de preferência utilizando a ficha de atendimento para pacientes com dengue, anexa ao presente.
2. Após examinar um paciente com síndrome febril, onde o diagnóstico de dengue possa ser incluído, pode-se colocar este paciente em uma das três situações abaixo:
 - 2.1. Dengue clássico sem manifestações de hemorragia.
 - 2.2. Dengue clássico com alguma manifestação hematológica ou hemorragia.
 - 2.3. Febre hemorrágica do dengue com ou sem choque.

É importante lembrar que, na maioria das vezes, existe uma progressão rápida e bem definida de evolução do paciente passando de 2.1 e 2.2 para 2.3.

As complicações se apresentam geralmente a partir do terceiro dia da doença. **Os pacientes que se enquadrem nos itens 2.2 e 2.3 devem ser encaminhados para o Pronto-Atendimento da Fundação de Medicina Tropical.**



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA

3 Pacientes com febre acompanhada de outros sinais e sintomas comuns no dengue podem ser diagnosticados como **Dengue clássico sem manifestações hemorrágicas:**

- **Laboratório:** os exames laboratoriais de avaliação **não são** obrigatórios, ficando a critério do médico. O exame sorológico deverá ser solicitado por amostragem (um a cada dez pacientes atendidos) e realizado pelo **LACEN**.
- **Conduta:** tratamento ambulatorial
- **Sintomáticos:** analgésicos e antipiréticos (não usar derivados de salicilatos).

Hidratação oral, com aumento da ingestão usual de líquidos caseiros. Sempre que possível, indicar retorno para avaliação após 2 ou 3 dias, ou de imediato, **em caso de aparecimento de sinais e sintomas** de hemorragia ou choque.

Lembramos que outras doenças febris (malária, meningococemia, etc.) continuam ocorrendo e portanto merecem ser avaliadas.

5-Orientar os familiares e parentes para que sigam as recomendações a seguir:

RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM DENGUE:

5.1-Dar bastante líquido (água, sucos de frutas, soro caseiro, água de côco, sopas, leite, chás etc.) **e manter o paciente em repouso.**

- Para as crianças que mamam no peito, não deve ser suspenso o leite materno.
- As mulheres com dengue devem continuar amamentando suas crianças.



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

5.2. Se aparecerem manchas, pontos avermelhados ou roxos na pele, sangramento de nariz, boca ou outros tipos de sangramento procurar imediatamente o Pronto-Atendimento da Fundação de Medicina Tropical .

5.3. Procurar imediatamente o Pronto-Atendimento da Fundação de Medicina Tropical, se aparecer uma ou mais das manifestações a seguir:

- Fezes pretas
- Vômitos frequentes
- Muito sono ou agitação
- Dor na barriga
- Tontura, vista escura e desmaio
- Pele pálida, fria, seca
- Dificuldade em respirar

Não tomar AAS ou Aspirina. Lembramos que Sonrisal, Alka-Seltzer, Doril e Melhoral contém AAS e, portanto, não devem ser usados .

6.0-Pacientes com febre e demais manifestações do dengue clássico, acompanhadas de manifestações hemorrágicas :

6.1. Sem sinais de choque ou hipotensão: caso haja infra-estrutura, realizar hematócrito e plaquetimetria. Com o resultado (hemoconcentração ou plaquetopenia), ou se não existir infra-estrutura, encaminhar para o Pronto-Atendimento da Fundação de Medicina Tropical.



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

6.2. Com sinais de choque: realizar hematócrito, plaquetimetria, tipagem sanguínea, **iniciar reposição hidro-eletrolítica com Ringer ou soro fisiológico (10-20mL/kg/h)**. Em seguida encaminhar para o Pronto-Atendimento da Fundação de Medicina Tropical .

7.-Se um paciente apresentar hemoconcentração (Hto>38% nas crianças ou Hto>40% nas mulheres, ou Hto>45% nos homens), plaquetopenia e um ou mais dos dados abaixo listados, podemos suspeitar que se trata de febre hemorrágica do dengue, devendo o paciente ser removido para a FMT/IMT-AM:

- Febre ou história recente de febre nos últimos 7 (sete) dias;
- Hemorragia: prova do laço positiva, petéquias, equimose, púrpura, sangramentos.
- Derrame pleural ou ascite
- Sinais de choque

**QUALQUER INFORMAÇÃO ADICIONAL PODERÁ SER
CONSEGUIDA COM:**

Dr. Bernadino Albuquerque: 238-2801/9987-7388

Dr. Marcus Guerra: 238-3762/9983-4796

Dra. Maria Paula Mourão: 9991-6400

Dr. Wilson Alecrim: 238-1146/9982-9703

Médico-plantonista da FMT/IMT-AM: 238-1711/1767- R 222

ANEXO E:
Protocolo de assistência clínica aos
pacientes com suspeita de dengue na
FMT-AM



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

**CRITÉRIOS PARA MANUTENÇÃO DE PACIENTES COM DENGUE SOB
OBSERVAÇÃO HOSPITALAR NA FMT/IMT-AM**

Senhores membros do corpo clínico da FMT/IMT-AM, estamos em um momento epidemiológico favorável ao desenvolvimento de casos graves de dengue.

Por essa razão, solicitamos à devida atenção em seguir as orientações que estamos apresentando, para o manejo de pacientes com essa arbovirose na FMT/IMT-AM.

Anexo está à orientação que a rede de saúde deve adotar.

Pacientes que apresentarem um ou mais dos sinais de alerta listados abaixo, acompanhados de evidências de hemoconcentração e plaquetopenia, devem permanecer em observação na FMT/IMT-AM.

SINAIS DE ALERTA:

Dor abdominal intensa e contínua
Vômitos persistentes
Hepatomegalia dolorosa
Derrames cavitários (pleural, pericárdico ou abdominal)
Prova do laço positiva, petéquias, equimose, hematoma, gengivorragia, epistaxe ou metrorragia.
Hipotensão arterial
Hipotensão postural
Diminuição da diurese
Agitação ou letargia
Pulso rápido e fraco
Extremidades frias
Cianose
Diminuição brusca da temperatura corpórea, associada à sudorese profusa, taquicardia e lipotímia

HEMOCONCENTRAÇÃO:

Hematócrito: Crianças (até 12 anos) – Hto > 38%
Mulheres - Hto > 40%
Homens - Hto > 45%

PLAQUETOPENIA:

Plaquetas < 100.000 mm³



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA

MANEJO DO PACIENTE COM DENGUE

1. Pacientes com febre e sinais e sintomas inespecíficos (Dengue Clássico sem manifestações hemorrágicas)

1.1-Laboratório:

Dependendo da intensidade das manifestações clínicas o médico poderá solicitar hemograma e contagem de plaquetas. Deve ser solicitado exame sorológico para dengue com coleta de sangue após o 5º dia de doença, em todos esses pacientes.

1.2-Conduta:

Sintomáticos como analgésicos e antipiréticos (não usar derivados de salicilatos).

Hidratação oral, com aumento da ingestão usual de líquidos.

Realizar prova do laço

1.3.-Recomendar ao paciente

Retornar ao Pronto-Atendimento em caso de aparecimento de manifestações hemorrágicas.

2.0.-Pacientes com febre, sinais ou sintomas inespecíficos e /ou manifestações hemorrágicas devem ser atendidos com **PRIORIDADE** no PA.

2.1-Laboratório :

Solicitar hematócrito e contagem de plaquetas.

Se existir suspeita clínica de derrames cavitários, solicitar Rx de tórax, ultra-sonografia, dosagem sérica de transaminases e de albumina.

2.2-O exame sorológico para dengue é obrigatório em pacientes com síndrome febril hemorrágica, e deve ser realizado após o **5º dia** de doença.



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

2.3-Condução :

Se o paciente estiver hidratado ou levemente desidratado manter a hidratação oral.

O volume deve ser o maior possível de acordo com a tolerância do paciente.

Antipiréticos e analgésicos (não usar salicilatos)

Quando se detectar plaquetopenia ($<100.000\text{mm}^3$) ou hematócrito elevado, manter o paciente em observação por 12 a 24 horas.

Repetir hematócrito e contagem de plaquetas, se houver tendência a normalidade, liberar o paciente para acompanhamento ambulatorial.

Reposição hidro-eletrolítica com SF ou Ringer Lactato na quantidade de 10 a 20mL/ kg/hora.

2.4-A re-hidratação parenteral deve ser feita se houver:

Desidratação moderada ou grave

Evidência de aumento da permeabilidade capilar (hematócrito em elevação e/ou derrames cavitários)

Intolerância oral

3.0-Pacientes com suspeita de Febre Hemorrágica do Dengue que apresentem sinais de alerta (vide critérios de observação), sem evidências de choque.

3.1-Laboratório

Tipagem sanguínea.

Monitorar hematócrito de 4/4 horas enquanto o paciente estiver instável hemodinamicamente.

Contagem de plaquetas a cada 24 horas.

Rx de tórax e ultra-sonografia para identificar derrames.

Dosagem sérica de transaminases, fibrinogênio e albumina.

3.2. O diagnóstico laboratorial específico é obrigatório, devendo ser realizada a coleta de sangue para isolamento viral (< 5 dias de doença) ou teste sorológico (> 5 dias de doença)

3.3-Condução :

Hospitalização para tratamento com fluídos intravenosos e monitorização cuidadosa.

O tratamento imediato com re-hidratação intravenosa é fundamental para prevenir o choque e a evolução fatal da doença.



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

3.4-Recomenda-se:

Infusão venosa com solução salina ou Ringer Lactato na dosagem de 20mL/kg/hora
Monitoramento hemodinâmico
Monitoramento laboratorial
Não realizar punção ou drenagem de derrames serosos ou outros procedimentos invasivos.

Obs. A composição sugerida para menores de 12 anos é a solução glicofisiológica (soro glicosado 5% - 500mL + NaCl a 20% - 11mL)

No cálculo da quantidade de líquido a ser administrada, deve-se levar em consideração:

- a) As necessidades hídricas diárias.
- b) A correção do déficit decorrente de perdas.
- c) A correção da hipovolemia decorrente da fuga de líquidos para o interstício.
- d) A reposição de potássio deve ser iniciada uma vez observado o início da diurese acima de 500mL ou

30mL/hora.

Atenção:

Estes pacientes devem ser considerados em perigo iminente de choque. O acompanhamento clínico neste momento é decisivo para o prognóstico. Durante uma administração rápida de fluídos, é particularmente importante estar atento aos sinais de insuficiência cardíaca .

4-Pacientes com Dengue Hemorrágico em Choque

4.1-Identificação:

As manifestações clínicas incluem alteração do sensório, hipotensão, taquicardia, taquipnéia, oligúria, acidose metabólica, pulsos fracos ou ausentes, palidez, sudorese e pele fria.



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL/IMT-AM
COORDENADORIA CLÍNICA**

4.2-Laboratório :

Os seguintes exames são essenciais para a avaliação do paciente: tipagem sanguínea; monitoramento do hematócrito (pelo menos de 2/2h); dosagem de eletrólitos séricos e gasometria arterial sanguínea; contagem de plaquetas e fibrinogênio; provas de função hepática; monitorar a perda de plasma através da dosagem sérica de albumina; Rx de tórax e ultra-sonografia.

4.3-O diagnóstico laboratorial específico é obrigatório, devendo ser realizada a coleta de sangue para isolamento viral (< 5 dias de doença) ou teste sorológico (> 5 dias de doença)

4.4-Condução :

Hospitalização imediata em Unidade de Terapia Intensiva
Acesso de emergência a uma ou mais veias, para infusão de fluídos.

Infusão intravenosa de solução salina, albumina ou expansores plasmáticos, no caso de choque prolongado.

Oxigenioterapia

Administração de sangue total ou derivados, se necessário.

Prevenção do edema pulmonar

Reposição imediata das perdas plasmáticas: iniciar a administração de líquidos, por via intravenosa, com Ringer Lactato ou solução salina isotônica, a razão de 30 mL/kg/h. O fluxo deve ser tão rápido quanto possível, com pressão positiva, se necessário. Se o choque persistir, administra-se plasma ou expansores plasmáticos, após a fluidoterapia inicial, a razão de 10-20 mL/kg/h.

Se há uma melhora dos sinais vitais, a taxa de infusão intravenosa pode ser reduzida e, posteriormente, ela deve ser ajustada de acordo com os níveis de hematócrito e sinais vitais. A administração de líquidos por via intravenosa deverá ser sustada quando o valor do hematócrito cair para um nível estável e existir um bom volume urinário.

ANEXO F:
**Cartão de identificação de pacientes
com dengue**

Cartão de Identificação do Paciente com Dengue

DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Data				
Dias de evolução				
TA em pé				
TA sentado				
Prova do laço				
Sangramento				
Sinais de alerta				
Hematócrito				
Plaquetas				
Sorologia				

Assinatura do Médico:

1. _____
2. _____
3. _____

DENGUE

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome : _____

Idade: _____

Sexo: () M () F Gestante: _____

Procedência (bairro): _____

Doenças crônicas: _____

Vacina p/ Febre Amarela: () S () N

Unidade de Atendimento: _____

Prontuário: _____

ORIENTAÇÕES IMPORTANTES

As complicações do dengue acontecem entre o 3^o e o 5^o dia de doença. O paciente e seus familiares devem estar atentos e manter a observação até o segundo dia depois do desaparecimento da febre.

1. Manter repouso pelo menos até dois dias depois do desaparecimento da febre.
2. Tomar bastante líquido (sucos, chás, água de côco, soro caseiro, leite...)
3. Procurar **Atendimento Médico** se aparecerem **manchas vermelhas/roxas** na pele ou **sangramentos**.
(Local: _____)
4. Procurar **imediatamente** o **Pronto-Atendimento** da **Fundação de Medicina Tropical** se aparecerem:
 - Vômitos freqüentes
 - Dor intensa na barriga
 - Tontura, vista escura, desmaios
 - Muito sono ou agitação
 - Grandes sangramentos
 - Pele fria, pálida e pegajosa
 - Dificuldade de respirar, falta de ar
5. Siga as orientações médicas e não tome aspirina, AAS, Melhoral, Doril, Sonrisal, Alka-Seltzer ou outros remédios a base de aspirina.

ANEXO G:
Protocolo de seguimento hospitalar
dos pacientes na FMT-AM



PROTOCOLO DE SEGUIMENTO HOSPITALAR DOS PACIENTES COM DENGUE

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ No. Registro: _____ No. Pact.: _____
Idade: ____ anos Sexo: () M () F Gestante: () N () S ____ semanas Ocupação: _____
Residência: _____ Trabalho: _____ Origem: () Domicílio () Rede

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Local provável infecção: () Manaus () Outro _____

Teve dengue antes? () N () S Quando: _____

Imunizado contra F. Amarela? () N () S () Não sabe Quando: _____

ASPECTOS CLÍNICOS

Início dos sintomas: _____

Febre () Calafrios () Cefaléia () Mialgias () Artralgias () Dor retro-orbitária ()

Náuseas () Vômitos () Diarréia () Exantema () Prurido () Anorexia () Astenia ()

Petéquias () Equimoses () Epistaxe () Gengivorragia () Metrorragia () HD () Hematúria () _____

Dor abdominal () Hepatomegalia () Oligúria () Lipotímia () Sudorese fria () Agitação/letargia ()

♦ Medicações utilizadas: _____

♦ Comorbidades: _____

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

DATA da ADMISSÃO: ____/____/____

♦ **Sinais de alerta:** Petéquias () Equimoses () Epistaxe () Gengivorragia () Metrorragia () HD () Hematúria () _____

Dor abdominal () Hepatomegalia () Oligúria () Lipotímia () Sudorese fria () Agitação/letargia ()

♦ **Leucograma:** _____ céls/mm³ **Hto.:** _____% **Plaquetas:** _____/mm³

♦ **Tensão arterial:** ____x____ mmHg PAM _____ mmHg

♦ **Prova do Laço:** () Positiva () Negativa

♦ **Derrame cavitário:** () N () S _____

♦ **Desidratação:** () N () S _____

Diag. Clínico: _____

Isolamento viral: () N () S Data da coleta: ____/____/____ Resultado: _____

Sorologia : () N () S Data da coleta: ____/____/____ Resultado: _____

Alta em : ____/____/____ Tempo de internação: _____ dias CTI: () N () S Evasão: () N () S

Óbito: () N () S Necrópsia: () N () S Causa mortis: _____



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS

SOLICITAÇÃO DE EXAMES

NOME:	
LEITO:	
EXAME SOLICITADO	JUSTIFICATIVA
◆ Micro - hematócrito	Dengue com manifestações hemorrágicas
DATA:	MÉDICO:
HORA:	



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS

SOLICITAÇÃO DE EXAMES

NOME:	
LEITO:	
EXAME SOLICITADO	JUSTIFICATIVA
◆ Micro - hematócrito	Dengue com manifestações hemorrágicas
DATA:	MÉDICO:
HORA:	



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS

SOLICITAÇÃO DE EXAMES

NOME:	REGISTRO:
LEITO:	
EXAME SOLICITADO	JUSTIFICATIVA
◆ Hemograma	Dengue com manifestações hemorrágicas
DATA:	MÉDICO:
HORA:	



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS**

SOLICITAÇÃO DE EXAMES

NOME:		REGISTRO:
IDADE:		SEXO:
EXAMES SOLICITADOS		JUSTIFICATIVA
◆ Hemograma ◆ TAP ◆ TGO ◆ TGP ◆ Albumina		Dengue com manifestações hemorrágicas
DATA:	MÉDICO:	
HORA:		



**FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
GOVERNO DO ESTADO DO AMAZONAS**

SOLICITAÇÃO DE EXAMES

NOME:		REGISTRO:
IDADE:		SEXO:
EXAME SOLICITADO		JUSTIFICATIVA
Radiografia de tórax em PA		Dengue com manifestações hemorrágicas
DATA:	MÉDICO:	
HORA:		

ANEXO H:

Artigo publicado – Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos

Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos

Dengue hemorrhagic fever in infants: report of two cases

Maria Paula Gomes Mourão¹, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda¹, Michele de Souza Bastos¹, Bernardino Cláudio de Albuquerque^{1, 2} e Wilson Duarte Alecrim^{1, 2}

RESUMO

Dois casos de lactentes atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, com síndrome febril exantemática aguda, extravasamento capilar e manifestações hemorrágicas de pequena magnitude, caracterizando quadro de febre hemorrágica do dengue. O diagnóstico etiológico foi confirmado pelo MAC-ELISA e pelo ELISA de inibição para IgG, realizados nos lactentes e nas respectivas mães.

Palavras-chaves: Febre hemorrágica do dengue. Lactentes. Anticorpos maternos heterofílicos. Imunoamplificação dependente de anticorpos.

ABSTRACT

Two cases of infants assisted at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas with febrile exanthematic syndrome and mild hemorrhagic manifestations, defining a picture of dengue hemorrhagic fever. The etiologic diagnose was confirmed by the MAC-ELISA and the Inhibition – ELISA, performed in both infants and respective mothers.

Key-words: Dengue hemorrhagic fever. Infants. Maternal antibodies. Antibody-dependent enhancement.

A febre hemorrágica do dengue (FHD) é reconhecida como importante enfermidade emergente causadora de pandemias, determinando expressivas taxas de mortalidade especialmente na faixa etária infantil⁶.

Diversos estudos vêm sendo conduzidos no sentido de elucidar os mecanismos imunopatogênicos determinantes da FHD, bem como os fatores de risco individuais e ambientais. A teoria da infecção seqüencial pelos vírus do dengue, determinando a imunoamplificação da infecção dependente de anticorpos pré-existentes, é o modelo atual que melhor explica o fenômeno da FHD em pacientes secundariamente infectados². Por outro lado, a presença de anticorpos maternos heterofílicos para dengue durante o primeiro ano de vida, em níveis subneutralizantes, expõe estes lactentes ao mesmo processo de imunoamplificação e, portanto, a um risco aumentado de desenvolver FHD quando naturalmente infectadas^{2,6,7}.

Em Manaus, capital do Estado Amazonas, durante a epidemia de FHD ocorrida no primeiro trimestre de 2001, identificamos

quatro casos em lactentes, e em dois deles tivemos a oportunidade de investigar sorologicamente as respectivas mães, os quais relatamos neste trabalho.

RELATO DOS CASOS

Caso 1- IAPD, sexo masculino, seis meses de idade, natural e procedente de Manaus (AM), mãe não referia infecção prévia por dengue. Apresentou síndrome febril exantemática aguda com seis dias de evolução, acompanhada de irritabilidade e anorexia. Procurou a FMTAM no sexto dia de doença, encontrando-se, à admissão, irritado, afebril, com exantema petequial difuso e exuberante. A prova do laço foi fortemente positiva. Foi hospitalizado e submetido à hidratação oral e parenteral com solução salina. Evoluiu com melhora progressiva do estado geral e do exantema, recebendo alta após 48 horas de observação com o diagnóstico clínico de FHD grau II. O MAC-

1. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, AM. 2. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM. 3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Paula Gomes Mourão. Laboratório de Arbovirologia/FMTAM. Av. Pedro Teixeira 25, Bairro Planalto, 69040-000 Manaus, AM, Brasil.

Tel: 55 92 238-1711 ramal 288, Fax: 55 92 642-1646

e-mail: mpmourao@uol.com.br

Recebido para publicação em 15/10/2002

Aceito em 12/2/2004

ELISA para dengue foi positivo na criança, enquanto que o ELISA de Inibição detectou anticorpos da classe IgG na criança e na mãe. Os demais exames laboratoriais são descritos na Tabela 1.

Caso 2 - IIR, sexo feminino, cinco meses de idade, natural e procedente de Manaus (AM), mãe com história de infecção por dengue há dez meses. Apresentou síndrome febril exantemática aguda com cinco dias de evolução, seguida de vômitos e irritabilidade. Procurou a FMTAM no quinto dia de doença, encontrando-se, à admissão, afebril, com exantema difuso e exuberante. A prova do laço foi positiva. Foi hospitalizada e submetida à hidratação oral e parenteral com solução salina. Evoluiu com melhora progressiva do estado geral e do exantema, recebendo alta após 48 horas de observação com o diagnóstico clínico de FHD grau I. O MAC-ELISA para dengue foi positivo na criança, enquanto que o ELISA de Inibição detectou anticorpos da classe IgG na criança e na mãe. Os demais exames laboratoriais são descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Exames laboratoriais realizados no quinto (D₅), sexto (D₆) e sétimo (D₇) dias de evolução da doença, em duas crianças com FHD internadas na FMTAM

	Caso 1			Caso 2		
	D ₅	D ₆	D ₇	D ₅	D ₆	D ₇
Leucócitos (10 ⁹ /ml)	9,7	6,2	7,3	10,8	14,0	14,1
Neutrófilos (%)	17	16	13	39	23	72
Linfócitos (%)	80	67	79	57	62	22
Monócitos (%)	3	16	6	4	10	3
Hemácias (10 ⁶ /ml)	4,59	3,62	3,36	3,92	3,20	2,97
Hemoglobina (g/dl)	12,1	9,9	9,1	11,1	9,5	8,9
Hematócrito (%)	35,1	28,4	26,4	34,0	29,3	27,1
VCM (mm ³)	76,4	78,2	78,3	86,7	91,4	91,0
Plaquetas (10 ³ /ml)	53	40	56	55	23	58
Albumina (mg/dl)	-	2,7	-	-	-	-
AST (U/l)	-	126	-	-	-	-
ALT (U/l)	-	46	-	-	-	-

DISCUSSÃO

Dentre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de FHD em crianças, destacamos a presença de anticorpos maternos heterotípicos transmitidos por via transplacentária e efetivos durante o primeiro ano de vida do lactente^{1 2 4}. Esta herança imunológica se traduz clinicamente pela escassez na ocorrência de FHD durante o primeiro trimestre de vida, seguida do aumento significativo da incidência de FHD entre o quarto e oitavo mês de vida e ausência de FHD após o décimo mês. Do ponto de vista laboratorial, observa-se que, durante o primeiro trimestre, os anticorpos maternos encontram-se em níveis suficientes para neutralizar uma possível infecção natural, ao passo em que, a partir do segundo trimestre estes mesmos

anticorpos começam a sofrer clareamento, alcançando níveis subneutralizantes até o desaparecimento completo ao final do primeiro ano de vida⁴.

No Brasil, até o presente momento, ainda não é do nosso conhecimento a descrição de FHD nesta faixa etária específica. No entanto, foi descrita apenas a presença de anticorpos maternos circulantes da classe IgG em lactentes cujas mães desenvolveram dengue durante a gravidez, com clareamento progressivo e desaparecimento completo por volta do oitavo mês, sem adoecimento dos mesmos¹.

Nos casos aqui relatados, a ocorrência de FHD nos lactentes esteve vinculada à presença de IgG anti-dengue nas respectivas mães, concordando com os dados já referidos. O exantema petequial e a prova do laço positiva foram as únicas manifestações hemorrágicas observadas e os valores iniciais do hematócrito encontravam-se dentro do esperado para a faixa etária. Somente mediante a abordagem sindrômica da doença febril hemorrágica aguda proposta por Mourão *et al*⁵, é que foi possível a constatação da variação do hematócrito e a classificação dos casos como FHD segundo os critérios da OPAS⁶.

Constatando a suscetibilidade desta faixa etária ao desenvolvimento de formas graves de dengue, demonstramos que, ainda assim, o diagnóstico de FHD não parece ser explícito, tendo em vista a inespecificidade do quadro clínico em relação ao dengue. No entanto, ao se investigar ativamente os sinais de alerta (vômitos, irritabilidade e sangramentos) e iniciar a intervenção adequada para o estágio da doença, observou-se que havia hemoconcentração e que realmente se tratava de dois casos de FHD nas fases mais precoces e com excelente resposta clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueiredo LT, Carlucci RH, Duarte G. Prospective study with infants whose mothers had dengue during pregnancy. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 36: 417-421, 1991.
2. Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. *In: Gubler DJ, Kuno G (eds) Dengue and dengue hemorrhagic fever. Cap international, 1997.*
3. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 239: 476-481, 1988.
4. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke D. Evidence that maternal antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 38: 411-419, 1988.
5. Mourão MPG, Lacerda MVG, Albuquerque BC, Sandoval JC, Figueiredo RMP, Pinto R, Marreiros L, Alecrim WD. Epidemia de febre hemorrágica do dengue em Manaus: estratégias de assistência à saúde e resultados. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 5(suppl 2): S22, 2001.
6. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico em las Américas: guías para su prevención y control. Washington, DC, 1995.
7. Torres EM. Dengue y dengue hemorrágico. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes, 1998.

ANEXO I:

**Artigo publicado – Dengue
hemorrhagic fever and acute hepatitis:
a case report**

Dengue Hemorrhagic Fever and Acute Hepatitis: A Case Report

Maria Paula Gomes Mourão,
 Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda,
 Michele de Souza Bastos, Bernardino Cláudio
 de Albuquerque and Wilson Duarte Alecrim

*Tropical Medicine Foundation of Amazonas and Federal
 University of Amazonas, Manaus/AM, Brazil*

Dengue fever is the world's most important viral hemorrhagic fever disease, the most geographically wide-spread of the arthropod-born viruses, and it causes a wide clinical spectrum of disease. We report a case of dengue hemorrhagic fever complicated by acute hepatitis. The initial picture of classical dengue fever was followed by painful liver enlargement, vomiting, hematemesis, epistaxis and diarrhea. Severe liver injury was detected by laboratory investigation, according to a syndromic surveillance protocol, expressed in a self-limiting pattern and the patient had a complete recovery. The serological tests for hepatitis and yellow fever viruses were negative. MAC-ELISA for dengue was positive.

Key Words: Dengue, dengue hemorrhagic fever, hepatitis.

Dengue fever is the world's most important viral hemorrhagic fever disease; it is the most geographically wide-spread of the arthropod-born viruses, especially in the Americas, the Pacific islands and on continental Asia [1]. Dengue virus infection can present a diverse clinical spectrum, ranging from asymptomatic illness to dengue shock syndrome, as well as unusual manifestations, such as hepatitis, encephalitis, myocarditis, Reye's syndrome, hemolytic uremic syndrome and thrombocytopenic purpura [2].

Liver injury due to dengue infection is not uncommon and has been described since 1970 [3]. However, in the Americas, this clinical presentation is poorly documented. Painful hepatomegaly, the main clinical symptom observed, is seen in up to 30% of patients. It is most commonly associated with dengue hemorrhagic

fever (DHF), and its magnitude has no relationship with the severity of the disease. On the other hand, an increase in aminotransferases can be seen in up to 90% of persons with dengue infection, with levels of aspartate aminotransferase (AST) higher than those of alanine aminotransferase (ALT) [5, 6].

Acute liver failure is a severe complicating factor in dengue infection, predisposing to life-threatening hemorrhage, disseminated intravascular coagulation and encephalopathy. The association of liver impairment and neurological manifestations in a patient with DHF indicates a very poor prognosis, often culminating with death [7-11].

In Latin America, the superimposed geographical areas for malaria, viral hepatitis and yellow fever represent a challenge for identifying the etiology of acute febrile syndrome complicated by hepatitis. During the DHF outbreak of 2001 in Manaus, the capital of Amazonas state in the Brazilian rain forest, we identified an unusual case with acute febrile hemorrhagic syndrome, followed by severe hepatic injury. Although dengue fever is an emergent and epidemic disease in parts of the Americas, little is known about its clinical presentations in this region. This case was a serious but fortunately atypical presentation of DHF.

Received on X X 2004; revised X X 2004.

Address for correspondence: Dr. Maria Paula Gomes Mourão. Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Laboratory of Arbovirology. Av. Pedro Teixeira, 25 - Planalto - 69040-000. Manaus - Amazonas - Brazil. Telephone number: + 55 92 642 1646. Fax number: + 55 92 236 2188. E-mail: mpmourao@uol.com.br

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2004;8(6):465-468
 © 2004 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing. All rights reserved.

Case Report

A 28-year-old white man was admitted to our hospital in February 2001. He had a personal history of regular alcohol use and of dengue fever three years earlier. Five days before admission, he developed fever, headache, chills, myalgias and arthralgias, and he took acetaminophen at standard dosages on his own. On the fourth day of symptoms, after a decrease in fever and headache, he had diffuse abdominal pain, repeated vomiting, hematemesis, epistaxis and diarrhea.

On evaluation in the emergency department, he was well-nourished, anicteric, and he had normal vital signs. A few petechial lesions were observed on the upper extremities and mildly painful liver enlargement was evident. There were no signs of active bleeding or cavitory effusions. The tourniquet test was not performed since the patient already had evidence of spontaneous bleeding.

The patient was hospitalized and submitted to a management protocol for suspected DHF cases [6]. He was given oral fluids and intravenous saline solution. The results of laboratory tests are shown in Table 1.

During the first 24 hours of hospitalization the patient had rare episodes of epistaxis, right upper abdominal pain and vomiting, but he remained hemodynamically stable all the time. He was discharged after two days of hospitalization, with a clinical diagnosis of grade II DHF [2] and acute liver failure.

On follow-up evaluation, he had no complaints and the laboratory examinations were normal. Serological tests for viral hepatitis (A, B and C) and yellow fever were negative, as were blood cultures for bacteria. Thick blood film was negative for malarial parasites. The MAC-ELISA and the ELISA Inhibition of Agglutination tests for dengue virus were both positive. Isolation of dengue virus was not attempted because of its low positivity after the fourth day of disease.

Discussion

Although liver involvement by dengue virus has been frequently described in Asia and the Pacific islands,

and to a lesser degree in the Americas, the pathogenic mechanisms are not yet fully elucidated. Some believe that it is related to combined interactions of the virus, the host and the duration of disease [11].

The virus may have a replication phase in hepatocytes, causing hepatic injury, stimulating apoptosis, microvesicular steatosis and the development of Councilman-Rocha Lima bodies, similarly to yellow fever infection and other viral hemorrhagic diseases [9, 11, 12]. The histopathological observation of liver specimens is restricted to fatal cases because of the risk of bleeding diathesis in acutely ill patients. Some viral strains also seem to have a prominent liver tropism, especially DEN-1 and DEN-3 [2].

Chronic liver disease, alcoholic steatonecrosis, hemoglobin disorders and hepatotoxic drug use (e.g.: salicylates, acetaminophen and antiemetics) during dengue infection may predispose to and even increase liver injury. These drugs may become toxic in patients with dengue-associated hepatitis or hypoperfusion, although some authors did not observe a correlation between acetaminophen overdose and the development of liver failure [3].

From 1973 to 1982, the observed liver involvement due to dengue infection in Thailand and Malaysia was mild, and it manifested exclusively as elevated liver enzymes. But after this period, several cases of fulminant hepatitis with high mortality rate have been reported, mainly in children and young adults [9]. The increase in aminotransferases, mainly AST, has been associated with disease severity and may serve as an early indicator of dengue infection. Indeed, liver injury is a good positive predictive factor for the development of DHF [5]. This increase usually happens within the first nine days of symptoms and normalizes in about two weeks. Increased levels of alkaline phosphatase and serum bilirubin are noted in a smaller proportion of cases [8].

In this case report, the patient's regular alcohol ingestion and previous dengue infection, as well as the oral intake of acetaminophen, may have favored liver injury. Nevertheless, despite a remarkable increase in aminotransferases, there was no cholestasis and recovery was favorable. The ingestion of other

Table 1. Laboratory results of a dengue hemorrhagic fever patient, according to the day of illness. The patient first sought medical care on Day 5

	Day ₅	Day ₆	Day ₇	Day ₉	Day ₁₅
Leukocytes (x 10 ³ /μL)	9.6	24.8	34.3	26.1	10.5
Neutrophils (%)	64	61	49	60	45
Lymphocytes (%)	23	29	41	30	40
Red blood cells (x 10 ⁶ /μL)	4.1	4.0	3.5	3.4	3.8
Hemoglobin (g/dL)	14.0	12.7	11.0	10.7	11.2
Hematocrit (%)	42.1	38.2	32.6	31.3	33.6
Platelets (x 10 ³ /μL)	16	27	55	106	208
Prothrombin activity (%)	-	-	14	69	88
Albumin (g/dL)	-	-	2.7	2.5	3.4
AST (U/L)	-	-	7,082	2,565	101
ALT (U/L)	-	-	2,129	1,380	266
ALP (U/L)	-	-	139	176	132
gGT (U/L)	-	-	194	-	153
LDH (U/L)	-	-	5,054	2,020	-
Total bilirubin (mg/dL)	-	-	1.54	1.68	0.83
Direct bilirubin (mg/dL)	-	-	0.59	0.60	0.37
Creatinine (mg/dL)	-	-	1.4	-	1.1
Glucose (mg/dL)	-	-	-	105	88

potential hepatotoxic substances was exhaustively investigated.

Jaundice in dengue infection has been associated with fulminant liver failure and by itself is already a poor prognostic factor [10]. Despite an increased risk of hemorrhagic manifestations, because of reduced prothrombin activity, our patient showed only mild and self-limited bleeding.

The progressive decrease in hematocrit levels after intervention, as well as thrombocytopenia, hypoalbuminemia, spontaneous bleeding and positive serological tests confirmed the diagnosis of DHF. The hypoalbuminemia found in this case was probably a result of both capillary leakage induced by dengue infection and liver failure. Leukocytosis was attributed to extensive acute hepatocyte necrosis [13]. Bacterial infection was ruled out by negative microbiological tests and the favorable outcome without antimicrobial therapy. Hepatitis E and G viruses were not tested.

The detection of liver injury would probably have been delayed if this patient had not been enrolled in a syndromic surveillance protocol for acute hemorrhagic febrile diseases, which resulted in early intervention with fluid therapy, continuous medical support and sequential laboratory exams.

The endemic areas for viral hepatitis throughout the world are most often superimposed on areas with dengue fever, and one must rule out this infection whenever a patient with hepatitis of unknown origin is attended.

Acknowledgements

We are thankful to all of the clinical staff of the Tropical Medicine Foundation of Amazonas and also to Dr. José Carlos Ferraz da Fonseca, Dr. João Barberino Santos and Dr. Donald Skillman for reviewing this paper.

References

1. Halstead S.B. Dengue. *Curr Opin Infect Dis* **2002**;15(5): 471-6.
2. PAHO. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington DC: **1995**.
3. George R., Lum L.C.S. Clinical spectrum of dengue infection. In: Gubler D.J. and Kuno G. eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Washington: Cab International, **1997**.
4. Souza L.J., Gonçalves Carneiro H., Souto Filho J.T., et al. Hepatitis in dengue shock syndrome. *Braz J Infect Dis* **2002**;6(6):322-7.
5. Kalayanarooj S., Vaughn D.W., Nimmannitya S., et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* **1997**;176(2):313-21.
6. Mourão M.P.G., Lacerda M.V.G., Albuquerque B.C., et al. Epidemia de febre hemorrágica do dengue em Manaus: estratégias de assistência à saúde e resultados. *Braz J Infect Dis* **2001**;5(Suppl 2):S22.
7. Alvarez M.E., Ramirez-Ronda C.H. Dengue and hepatic failure. *Am J Med* **1985**;79(5):670-4.
8. Kuo C.H., Tai D.I., Chang-Chien C.S., et al. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* **1992**;47(3):265-70.
9. Lum L.C., Lam S.K., George R., Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **1993**;24(3):467-71.
10. Nguyen T.L., Nguyen T.H., Tieu N.T. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol* **1997**;148(4):273-7.
11. Huerre M.R., Lan N.T., Marianneau P., et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* **2001**;438(2):107-15.
12. Marianneau P., Flamand M., Deubel V., Despres P. Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever revisited. *Clin Diagn Virol* **1998**;10(2-3):113-9.
13. Rosenthal D.S. Hematologic manifestations of infectious diseases. In: Hoffman R. eds. *Hematology basic principles and practice*. Orlando: Churchill Livingstone, **2000**.

ANEXO J:

**Artigo aceito para publicação -
Thrombocytopenia in patients with
dengue infection in the Brazilian
Amazon**



THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH DENGUE VIRUS INFECTION IN THE BRAZILIAN AMAZON

Journal:	<i>Platelets</i>
Manuscript ID:	CPLA-2006-0076.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Mourão, Maria Paula; Tropical Medicine Foundation of Amazonas Lacerda, Marcus Vinicius; Tropical Medicine Foundation of Amazonas Macêdo, Vanize; University of Brasília Santos, João; University of Brasília
Keywords:	Dengue, Platelet count, Platelets, Thrombocytopenia, Hemorrhage, Brazil



1
2
3
4
5
6
7

THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH DENGUE VIRUS INFECTION IN THE BRAZILIAN AMAZON

8 Mourão MP, Lacerda MVG, Macedo VO[†], Santos JB

9
10
11
12
13 **Running title:** Thrombocytopenia and dengue infection

14
15
16
17
18 **KEY WORDS:** dengue, platelet count, platelets, thrombocytopenia, hemorrhage,
19
20 Brazil

21
22 **Maria Paula Gomes Mourão MD**

23
24 *Affiliation:* Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil;
25 University of the State of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil; Nilton Lins University
26 Center, Manaus, Amazonas, Brazil; University of Brasília, Brasília, Distrito Federal,
27 Brazil. *Corresponding address:* Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Av.
28 Pedro Teixeira, 25, 69040-000, Manaus, AM, Brazil.

29
30
31
32
33 **Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda MD**

34 **Corresponding author:** marcuslacerda@uol.com.br

35
36 *Affiliation:* Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil;
37 University of the State of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil; Nilton Lins University
38 Center, Manaus, Amazonas, Brazil; University of Brasília, Brasília, Distrito Federal,
39 Brazil. *Corresponding address:* Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Av.
40 Pedro Teixeira, 25, 69040-000, Manaus, AM, Brazil. Phone/fax: + 55 92 3656 0620

41
42
43
44
45 **Vanize de Oliveira Macêdo MD, PhD**

46 *Affiliation:* University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil.

47
48 [†] *In memoriam*

49
50
51
52
53
54 **João Barberino Santos MD, PhD**

55 *Affiliation:* University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil. *Corresponding address:*
56 Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, 70919-
57 970, Brasília, Distrito Federal, Brazil

Abstract

Background: Thrombocytopenia may be occasionally observed in dengue fever (DF) but is a constant feature and one of the diagnostic criteria of dengue hemorrhagic fever (DHF). Its clinical presentation and relevance is still poorly described in the literature.

Methods: Patients with fever and bleeding were referred to a tertiary care center in Manaus, in the Western Brazilian Amazon during the outbreak of dengue in 2001. They were hospitalized for clinical observation and supportive care. Platelet counts were performed on admission and throughout the hospitalization. Only patients with a serological confirmation or viral isolation of the dengue virus were included.

Results: 178 patients were enrolled in the study (118 with DF and 60 with DHF). There was no association between the presence of active bleeding and the degree of thrombocytopenia on admission ($P=0.302$). A positive tourniquet test, hematemesis and ecchymoses were more frequent in DHF patients ($P<0.05$). Patients with DHF had lower platelet counts than patients with DF ($P<0.001$). There was a positive correlation between platelet counts and plasma albumin levels ($r=0.217$; $P=0.016$) and a negative correlation with ALT values ($r=-0.3$; $P=0.001$).

Conclusions: Clinical manifestations of thrombocytopenia are not related only to the number of peripheral platelets in dengue infection, but its recover is associated with clinical improvement. The level of platelets correlates with the vascular leakage of proteins and liver damage.

Introduction

Dengue infection is recognized worldwide as the most important arthropod-borne viral disease in the last four decades and a major public health issue in urban tropical areas [1]. It is caused by one of the four dengue virus (DV) serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4) and *Aedes aegypti* is the main vector. Dengue infection can be asymptomatic or can cause two clinical entities: dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) [2]. Recently in Latin America DF has become an endemic disease, resembling the epidemiological situation in Southeast Asia [3].

Brazil, the largest and most populated country in Latin America, has accounted for nearly 66% of all DF reports in the Americas in the last five years, with an average DHF case-fatality rate of 5.5% and simultaneous circulation of DEN-1, DEN-2 and DEN-3 viruses [4, 5]. In Manaus, the capital of the Amazonas State in northern Brazil, dengue infection was associated with DEN-1 virus in 1998, followed by DEN-2 (1999) and DEN-3 (2002), resulting in three major outbreaks of DF/DHF [6, 7].

Thrombocytopenia (platelet count less than $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) may be occasionally observed in DF but is a constant feature of DHF [3, 8]. The platelet count is well correlated with the clinical severity of DHF, but not with the presence or the magnitude of bleeding [9]. The pathogenesis of thrombocytopenia in DF/DHF involves two major mechanisms: decreased production (bone marrow suppression) and increased peripheral destruction [9,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

10]. The medullary suppression is a possible phenomenon during dengue virus infection and appears to result from the direct infection of progenitor and bone marrow stromal cells as well as the release of various hematodepressive cytokines (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, INF- α and INF- γ) [9-15]. The mechanism inducing peripheral destruction or increased utilization seems to be more important and plays a major role in the induction of thrombocytopenia in DHF [16]. During the acute phase of DHF, survival of platelets is markedly decreased due to destruction in the liver and to a lesser extent in the spleen [9, 16]. Immune-mediated injury was demonstrated to be the underlying mechanism of platelet destruction with the presence of dengue antigen, human immunoglobulin and complement (C3) on the surface of platelets [17-19]. Another important mechanism of thrombocytopenia in DHF is the consumption of platelets during the process of consumptive coagulopathy, which is believed to contribute to the severe bleeding seen in DHF [20]. In general, with DHF the degree of disseminated intravascular coagulopathy (DIC) is only mild to moderate and ceases spontaneously after proper treatment and recovery from shock [9, 14, 21].

Although thrombocytopenia is a well-known phenomenon in DF and a main criterion for DHF, few studies focus on the differences between DF and DHF patients with regard to this hematological complication.

This manuscript describes the variations in clinical complications from thrombocytopenia in patients with DF or DHF seen in a hospital-based study in the Western Brazilian Amazon.

Methods

Subjects

This study was conducted among hospitalized patients at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas (TMFAM), a tertiary healthcare hospital for infectious diseases located in Manaus, Amazonas (03°07'S and 59°57'W), during the dengue outbreak of 2001.

Following recommendations of the Pan-American Health Organization, a surveillance protocol was established by the Secretariat of Health of the Amazonas State [7] and patients were referred and admitted to this hospital whenever they presented with an acute febrile syndrome and at least one of the following alarm signs: spontaneous or induced (positive tourniquet test) bleeding, upper abdominal pain, persistent vomiting, postural hypotension, liver tenderness, weak pulse, cold extremities, cyanosis, lethargy, restlessness or sudden decrease in body temperature [22]. A daily detailed clinical evaluation was performed by two expert physicians throughout the hospitalization interval. Bleeding was considered when the patient mentioned any type of bleeding in the clinical history or if bleeding was detected during the physical examination.

Afterwards, patients were characterized as DF or DHF according to the World Health Organization (WHO) criteria [23]. DF was assumed when patients presented with an acute fever (≤ 7 days) with two or more of the following manifestations: headache, myalgia, arthralgia, rash, retro-orbital pain,

hemorrhagic signs and leukopenia. DHF was assumed when patients presented with all of the following criteria: acute fever (≤ 7 days); hemorrhagic signs such as a positive tourniquet test, petechiae, ecchymoses, purpura, mucosal bleeding, gastrointestinal tract hemorrhage or bleeding at injection sites; thrombocytopenia (platelet count $\leq 100 \times 10^3$ cells/ μL); and evidence of plasma leakage such as hemoconcentration (more than a 20% rise in average hematocrit for age/gender or more than a 20% drop in hematocrit following volume replacement compared to baseline), hypoproteinemia, pleural effusion or ascites. DHF severity grading was defined as: grade I (fever accompanied by non-specific constitutional symptoms and the only hemorrhagic manifestation is a positive tourniquet test); grade II (spontaneous bleeding in addition to the manifestations of grade I patients, usually in the form of skin and/or other hemorrhages); grade III (circulatory failure manifested by rapid and weak pulse, narrowing of pulse pressure [20 mmHg or less] or hypotension, with the presence of cold clammy skin and restlessness; and grade IV or dengue shock syndrome (DSS) (profound shock with undetectable blood pressure and pulse).

Ethnicity was not addressed in the study because of the intense race mixing and miscegenation in this part of the country.

Laboratory Studies

Automatic platelet counts were performed on a daily basis (Coulter[®]) and hematocrit was measured every six hours until hospital discharge.

1
2
3 Thrombocytopenia was stratified as severe ($\leq 50 \times 10^3$ cells/ μL) and non-severe
4 (50-150 $\times 10^3$ cells/ μL). Liver enzymes (ALT and AST) were also measured once.
5
6
7
8 No other coagulation tests were performed. All patients performed thoracic X-
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Only patients with laboratory confirmation of dengue infection based on a positive MAC-ELISA test and/or viral isolation in C6/36 cells [24] were included in the final analyses. Patients with no platelet count on the day of admission were excluded from the study. All patients received a thick blood smear to rule out malarial infection.

Statistics

Chi-square or Fisher's exact test were used for proportion analysis. Correlations were analyzed through Pearson's coefficient for normally distributed variables. Means were compared through the Student *t* test for normally distributed variables. Statistical significance was admitted as a P-value < 0.05. The statistical package used was EpiInfo[®] version 3.01, from the Center for Diseases Control and Prevention (CDC).

Results

During the first outbreak of DHF in Manaus in 2001, 294 patients with dengue infection were hospitalized at the TMFAM between January and April. Only 178 patients were enrolled in the study with proper confirmation by serology. Viral isolation was achieved in 7 patients with less than 5 days of illness (1 with DEN-2 and 6 with DEN-1), documenting the circulation of both viruses in Manaus. At that time, DEN-3 was not reported to be in Brazil.

One-hundred eighteen (66.3%) study patients were classified as DF and 60 (33.7%) as DHF. No DSS was detected among our patients. Of DHF patients, 56 (93.3%) were classified as grade II and one with DHF grade III. Forty (66.7%) DHF patients were over 18 years old. From the 60 patients with DHF, only 5 (8.3%) had any type of effusion.

In general, patients were hospitalized for an average of 44.7 hours (range 8-192 hours), and patients with the diagnosis of DHF stayed longer than patients with DF (50.5 vs. 39.0 hours; $P=0.037$).

One-hundred forty-nine (83.7%) patients were already thrombocytopenic at admission (55% with non-severe thrombocytopenia). Overall, 160 (89.9%) of the patients manifested thrombocytopenia at some time during their hospitalization, and 62.5% of them had a platelet count below $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (45.5% in DHF patients vs. 21.1% in DF patients; Chi-square, $P=0.01$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

There was no association between the presence of active bleeding and thrombocytopenia on admission ($P=0.302$). The association between bleeding sites, minimum platelet count and clinical diagnosis is shown in Table 1.

Younger patients had lower platelet counts but this was true only for DF patients (Figure 1). Patients with platelet count below $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ with DHF had lower mean and median platelet counts than patients with DF ($P<0.001$) (Figure 2). Figure 3 shows the mean platelet counts on admission for DF and DHF patients, and illustrates the changes in platelet counts over time. Recovery in the number of platelets was more rapid and more robust in DF patients than in DHF patients.

There was a positive linear correlation of platelet count with plasma albumin ($r=0.217$; $P=0.016$) (Figure 4) and a negative logarithmic correlation with ALT ($r=-0.3$; $P=0.001$) (Figure 5).

No deaths occurred among patients in this study. Platelet transfusion was performed in only one patient with DHF grade III. This 4 year-old patient had an initial platelet count of $61 \times 10^3/\mu\text{L}$, a positive tourniquet test on admission and presented afterwards with severe hematemesis, persistent upper abdominal pain, restlessness and hypotension. He was admitted to the intensive care unit, given IV fluid resuscitation and platelet transfusion (8 random-donor platelet units). The patient had an uneventful recovery and was discharged after 7 days of hospitalization, with a final platelet count of $102 \times 10^3/\mu\text{L}$.

1
2
3 The progressive rise in platelet count towards the normal range coincided
4 with the stabilization of the hematocrit, reabsorption of effusions, normal diuresis
5 and absence of bleeding (data not shown).
6
7
8
9

10 11 12 **Discussion**

13
14
15
16
17 A few studies emphasizing the clinical aspects of thrombocytopenia in DF
18 and DHF are available in the literature, especially in Latin America. To our
19 knowledge, this is one of the first studies to report this observation.
20
21
22
23

24
25 Mild and self-limited hemorrhage (positive tourniquet test, petechiae, gum
26 bleeding and epistaxis) are the most common features in dengue patients in
27 general [10, 25, 26]. In our study group metrorrhagia was also frequent among
28 women. Isolated platelet counts cannot accurately predict clinical outcome in
29 dengue infected patients [27-29]. Our study supports the precept that the degree
30 of thrombocytopenia does not necessarily correlate with clinically significant
31 bleeding, suggesting that important factors other than numerical
32 thrombocytopenia play a role in the bleeding attributed to dengue infection, such
33 as liver and vascular injury [26, 30]. However, in DHF patients, there was a
34 tendency of lower platelet count among those with bleeding, despite the non-
35 statistical significance. Actually, other authors did not show this association [26,
36 29]. Hematemesis and ecchymoses, considered typical signs of coagulation
37 disorders, were more often observed in patients with DHF, suggesting the
38 adjuvant role of impaired coagulation in the pathogenesis of the bleeding. In 14
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 reported deaths due to dengue infection in the northeast of Brazil, in 2002, 10 of
4
5 them had bleeding and only one patient had a platelet count $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ [31].
6
7

8 Younger patients showed higher minimal platelet counts in our study, but
9
10 only in the DF group. Older patients developed lower minimal platelet counts
11
12 during dengue infection, but the issue is still controversial in the literature and the
13
14 reasons are unknown [32, 33].
15
16

17 Patients with DHF have lower platelet counts compared to DF patients, a
18
19 finding that sustains this criterion as a prominent one for the diagnosis of DHF
20
21 [33-35]. Also, among all of our dengue infected patients, not one had signs of
22
23 plasma leakage without thrombocytopenia.
24
25
26

27 The degree of thrombocytopenia found in DHF does not seem to be
28
29 affected by the duration of illness, suggesting that enhanced immunological
30
31 mechanisms of platelet destruction and/or consumption may be present longer in
32
33 these patients. Immune destruction of platelets is mediated by the interaction
34
35 between dengue antibody and dengue antigens which are present on the platelet
36
37 surface, especially in secondary infections [12, 21, 36]. The effects of the cross-
38
39 reactive antibodies include induction of platelet lysis through complement
40
41 activation and inhibition of platelet aggregation [18, 36, 37]. There are *in vitro*
42
43 findings of interactions between platelets and endothelial cells infected by the
44
45 dengue virus (DV) [38]. This implies that injury to vascular endothelial cells by DV
46
47 may allow an interaction between circulating blood with sub-endothelial collagen,
48
49 leading to platelet aggregation, lysis, and thrombocytopenia [9, 14, 21].
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

In our entire study group, no patient with a platelet count increase in subsequent blood exams experienced a further decrease in the number of platelets. The progressive rise in platelet count towards the normal range coincided with clinical improvement. This observation supports using resolution of thrombocytopenia as one of the criteria for clinical recovery. This observation is discussed elsewhere [39].

In our study, patients with DHF had a significant higher proportion of tourniquet test positivity compared to DF patients, supporting its utility as a clinical tool for severity screening in acute febrile patients from dengue endemic areas. The tourniquet test is a simple clinical procedure reflecting capillary fragility and is currently recommended as a screening test for dengue infection [40-42]. This test is incorporated in the WHO case definition for DHF, where it is the only mandatory bleeding disorder in DHF grade I [23]. The specificity of the tourniquet test is questionable, and the diagnostic discrimination between DF and DHF is discussed elsewhere [26, 29, 34, 43, 44].

In our patients, hypoproteinemia and liver injury had a significant correlation with the platelet count, as already evidenced by Krishnamurti et al. [14]. Thrombocytopenia combined with other laboratory signs of organ failure, may represent sensitive predictors of severity in dengue infection [45-47]. Moreover, it is hypothesized that platelets may play a role in the pathogenesis of DF/DHF [48], and that the more severe thrombocytopenia found in DHF is a key factor in progression to this more severe disease state.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Despite the high frequency of thrombocytopenia in our study group, only one patient received platelet transfusion, due to severe bleeding and very low platelet count. All the others had a spontaneous recovery of their platelet count. The demand for platelet transfusion is mostly received as a panic reaction during epidemics of dengue fever [49]. Platelet transfusions have been prescribed for many dengue patients with thrombocytopenia and coagulopathy, with the intention to avoid or minimize bleeding. There is, however, no evidence to support transfusions being of any benefit [50]. Preventive transfusions did not produce sustained improvements in the coagulation status during the plasma leakage phase of DSS. Patients who were not transfused did not manifest severe bleeding when shock was adequately managed [50]. The risks associated with platelet transfusion are fluid overload, prolonged hospitalization, and blood-borne infections. Hence, the liberal use of blood products in the treatment of DHF/DSS creates a real danger to the patient, in addition to the unnecessary costs and an incorrect focus in the treatment [51].

This study was biased in the sense that the frequency of thrombocytopenia and DHF among persons with dengue infection was higher than usually described [10] because patients were referrals to our tertiary care center, and most of them precisely because of bleeding and thrombocytopenia found in a pre-transfer blood analysis. At the same time, the study allowed the clinical observation of an increased number of patients with more severe disease.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

When detected in advance through a syndromic approach to patients presenting with fever and bleeding, patients with DHF benefit from supportive care in a reference hospital. This may have contributed to the low fatality rate observed in our study.

Conclusion

Thrombocytopenia is a common clinical complication of dengue infection and its pathogenesis is multifactorial. Clinical manifestations of thrombocytopenia have no direct relationship to the absolute number of peripheral platelets. Physicians should recognize platelet count recovery during the disease as a confident marker of clinical improvement. The use of the tourniquet test in endemic areas is emphasized for the screening of patients in the early stages of DHF. The degree of thrombocytopenia is associated with the degree of liver damage in the DV infection. Further studies are needed to better understand the role of platelets in the pathogenesis of either DF and DHF.

Acknowledgments

We are thankful to all the clinical staff of the Tropical Medicine Foundation of Amazonas, especially to Dr. Wilson Alecrim and Dr. Bernardino Albuquerque for their logistic support, and also to Dr. Vagner de Castro and Dr. Donald Skillman for reviewing this paper.

References

- [1] Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27 (5): 319-330
- [2] Guzmán MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003; 27 (1): 1-13
- [3] Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (1): 33-42
- [4] PAHO. Dengue surveillance. [Accessed on 15 Feb 2006]. Available from: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue.htm>
- [5] Siqueira Jr JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício ACR, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (1): 48-53
- [6] Figueiredo RMP, Thatcher BD, Lima ML, Almeida TC, Alecrim WD, Guerra MVF. Exanthematous diseases and the first epidemic of dengue to occur in Manaus, Amazonas State, Brazil, during 1998-1999. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37 (6): 476-479
- [7] Mourão MPG, Lacerda MVG, Albuquerque BC, Sandoval JC, Figueiredo RMP, Pinto R, Marreiros L, Alecrim WD. Outbreak of dengue hemorrhagic fever in Manaus: strategies of health assistance and outcome. *Braz J Infect Dis* 2001; 5 (Suppl. 2): S22
- [8] Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15 (5): 471-476
- [9] Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13 (2): 261-276
- [10] Schexneider KI, Reedy EA. Thrombocytopenia in dengue fever. *Curr Hematol Rep* 2005; 4 (2): 145-148
- [11] Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, Bhakdi S, Husmann M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J Immunol* 1998; 161 (11): 6338-6346

1
2
3 [12] Yang KD, Wang CL, Shaio MF. Production of cytokines and platelet
4 activating factor in secondary dengue virus infections. *J Infect Dis* 1995; 172 (2):
5 604-605
6

7
8 [13] Oishi K, Inoue S, Cinco MT, Dimaano EM, Alera MT, Alfon JA, Abanes F,
9 Cruz DJ, Matias RR, Matsuura H, Hasebe F, Tanimura S, Kumatori A, Morita K,
10 Natividad FF, Nagatake T. Correlation between increased platelet-associated
11 IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. *J Med Virol*
12 2003; 71 (2): 259-264
13

14
15 [14] Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid
16 TJ, Green S, Nisalak A, Endy TP, Vaughn DW, Nimmannitya S, Innis BL.
17 Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop*
18 *Med Hyg* 2001; 65 (6): 840-847
19

20
21 [15] Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S,
22 Nisalak A, Lew R, Innis BL, Kurane I, Rothman AL, Ennis FA. Early immune
23 activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage
24 and disease severity. *J Infect Dis* 1999; 179 (4): 755-762
25

26
27 [16] Mitrakul C, Poshychinda M, Futrakul P, Sangkawibha N, Ahandrik S.
28 Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop*
29 *Med Hyg* 1977; 26 (5 Pt 1): 975-984
30

31
32 [17] Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, Estrella BD,
33 Jr., Kumatori A, Moji K, Alonzo MT, Buerano CC, Matias RR, Morita K, Natividad
34 FF, Nagatake T. Association of increased platelet-associated immunoglobulins
35 with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus
36 infections. *Clin Exp Immunol* 2004; 138 (2): 299-303
37

38
39 [18] Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, Yang TI, Sheu FC, Kuo
40 CF, Lin YS. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J*
41 *Med Virol* 2001; 63 (2): 143-149
42

43
44 [19] Lin SF, Liu HW, Chang CS, Yen JH, Chen TP. Hematological aspects of
45 dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1989; 5 (1): 12-16
46

47 [20] Mairuhu AT, Mac Gillavry MR, Setiati TE, Soemantri A, ten Cate H, Brandjes
48 DP, van Gorp EC. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by
49 coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis*
50 2003; 3 (1): 33-41
51

52
53 [21] Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, Pulgate C. Platelet
54 function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J*
55 *Trop Med Public Health* 1989; 20 (1): 19-25
56
57
58
59
60

1
2
3 [22] Martinez-Torres E. Dengue and hemorrhagic dengue: the clinical aspects.
4 Salud Publica Mex 1995; 37 Suppl S29-44
5

6
7 [23] WHO. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and
8 control. 2nd ed. Geneva. 1997.
9

10 [24] de Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a
11 clinician must know to achieve a correct diagnosis. Braz J Infect Dis 2004; 8 (6):
12 390-398
13

14 [25] Wiwanitkit V. Bleeding and other presentations in Thai patients with dengue
15 infection. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10 (4): 397-398
16
17

18 [26] Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, Prema R, Sargunam CS,
19 Ramamurty N. Dengue fever epidemic in Chennai-a study of clinical profile and
20 outcome. Indian Pediatr 2002; 39 (11): 1027-1033
21
22

23 [27] Wiwanitkit V, Manusvanich P. Can hematocrit and platelet determination on
24 admission predict shock in hospitalized children with dengue hemorrhagic fever?
25 A clinical observation from a small outbreak. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10
26 (1): 65-67
27
28

29 [28] Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for
30 hemorrhage in severe dengue infections. J Pediatr 2002; 140 (5): 629-631
31
32

33 [29] Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Dewan DK.
34 Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever-
35 a reappraisal. Indian Pediatr 2001; 38 (5): 477-481
36
37

38 [30] Méndez A, González G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of
39 clinical experience. Biomédica 2003; 23 (2): 180-193
40

41 [31] Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DS, Lima AA, Guimaraes MJ,
42 Vasconcelos PG. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in
43 Recife, PE, 2002. Rev Soc Bras Med Trop 2006; 39 (1): 9-13
44
45

46 [32] Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a
47 comparative study. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36 (4): 896-
48 900
49

50 [33] Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Vega RA. Complications
51 associated to severe thrombocytopenia in patients with dengue. Rev Med Chil
52 2006; 134 (2): 167-173
53
54

55 [34] Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K,
56 Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated
57
58
59
60

1
2
3 with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in
4 Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health* 2004; 9 (9): 1022-1029
5
6

7 [35] Diaz-Quijano FA, Martinez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Early indicators of
8 severity in dengue virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (9): 529-
9 532
10

11 [36] Wang S, He R, Patarapotikul J, Innis BL, Anderson R. Antibody-enhanced
12 binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology* 1995; 213 (1): 254-257
13
14

15 [37] Huang KJ, Li SY, Chen SC, Liu HS, Lin YS, Yeh TM, Liu CC, Lei HY.
16 Manifestation of thrombocytopenia in dengue-2-virus-infected mice. *J Gen Virol*
17 2000; 81 (Pt 9): 2177-2182
18
19

20 [38] Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, Rothwell SW. Platelet adhesion to
21 dengue-2 virus-infected endothelial cells. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66 (4): 435-
22 441
23

24 [39] Halstead SB. Dengue: hematologic aspects. *Semin Hematol* 1982; 19 (2):
25 116-131
26
27

28 [40] Wiwanitkit V. The tourniquet test is still a good screening tool for dengue
29 illness. *Trop Doct* 2005; 35 (2): 127-128
30
31

32 [41] Norlijah O, Khamisah AN, Kamarul A, Paeds M, Mangalam S. Repeated
33 tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia* 2006;
34 61 (1): 22-27
35

36 [42] Halstead SB. More dengue, more questions. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (5):
37 740-741
38
39

40 [43] Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, Thuy TT,
41 Solomon T, Stepniewska K, Wills B. Clinical diagnosis and assessment of
42 severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world
43 health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70
44 (2): 172-179
45
46

47 [44] Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test
48 in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 1999; 47 (2): 203-204
49
50

51 [45] Shivbalan S, Anandnathan K, Balasubramanian S, Datta M, Amalraj E.
52 Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. *Indian J Pediatr* 2004; 71 (1): 33-
53 36
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 [46] Shah I, Deshpande GC, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and
4 predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr* 2004; 50 (5): 301-
5 305
6

7
8 [47] Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira
9 EW, Souto Filho JT, Cezario Tde A, Soares CE, Carneiro Rda C.
10 Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever:
11 analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis* 2004; 8 (2): 156-163
12

13
14 [48] Wiwanitkit V. Platelet CD61 might have an important role in causing
15 hemorrhagic complication in dengue infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;
16 11 (1): 112
17

18
19 [49] Kumar ND, Tomar V, Singh B, Kela K. Platelet transfusion practice during
20 dengue fever epidemic. *Indian J Pathol Microbiol* 2000; 43 (1): 55-60
21

22 [50] Lum LC, Abdel-Latif Mel A, Goh AY, Chan PW, Lam SK. Preventive
23 transfusion in Dengue shock syndrome-is it necessary? *J Pediatr* 2003; 143 (5):
24 682-684
25

26
27 [51] Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-
28 Olarn W, Kowsathit P, Chantarojsiri T. Transfusion requirements in patients with
29 dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31
30 (1): 10-14
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Major bleeding sites, minimum platelet count and clinical classification of patients with dengue infection.

	DF Group (n=118)				DHF Group (n=60)		
	Minimum Platelet Count				Minimum Platelet Count		
	<50x10 ³ /μL n (%)*	50-150x10 ³ /μL n (%)*	>150x10 ³ /μL n (%)*	Total n (%)**	<50x10 ³ /μL n (%)*	50-150x10 ³ /μL n (%)*	Total n (%)**
Positive tourniquet test [†]	24 (50.0)	23 (47.9)	1 (2.1)	48 (40.6)	26 (81.2)	6 (18.8)	32 (53.3)
Gum bleeding	21 (44.6)	16 (34.0)	10 (21.4)	47 (39.8)	13 (65.0)	7 (35.0)	20 (33.3)
Epistaxis	17 (40.4)	22 (52.3)	3 (7.3)	42 (35.5)	13 (86.7)	2 (13.3)	15 (25.0)
Hematemesis [†]	9 (42.9)	9 (42.9)	3 (14.2)	21 (17.7)	14 (73.7)	5 (26.3)	19 (31.6)
Petechiae	11 (61.1)	6 (33.3)	1 (5.6)	18 (15.2)	11 (84.6)	2 (15.4)	13 (21.6)
Metrorrhagia***	8 (42.1)	11 (57.9)	0 (0)	19 (35.8)	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (50.0)
Ecchymoses [†]	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	7 (100)	0 (0)	7 (11.6)
Hematuria	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	6 (5.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (5.0)
Conjunctival bleeding	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (0.8)	0 (0)	1 (100)	1 (1.6)

* Percentage of patients with a given minimal platelet count among the patients who presented with bleeding in that site.

** Percentage of patients in the Group who presented with bleeding at the listed site. Many had several bleeding sites.

*** Percentage of female patients only.

[†] P<0.05 (Chi-square test), comparing DF and DHF groups.

There was no significant association between platelet count level and bleeding sites, both inside DF and DHF groups.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Correlation fit line and CI_{95%} between minimum platelet count during hospitalization and the age of patients with dengue fever (DF) (A) or dengue hemorrhagic fever (DHF) (B).

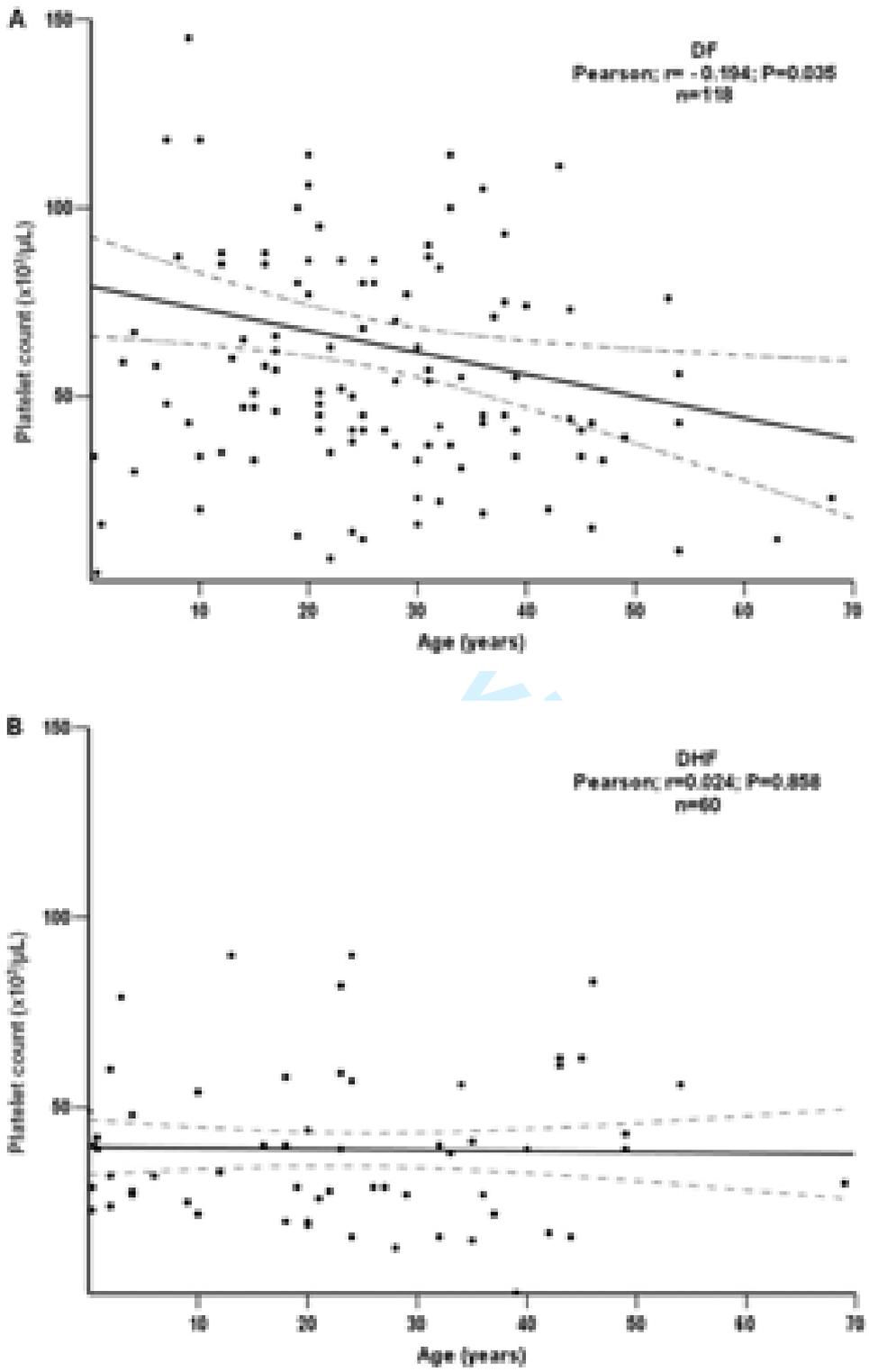
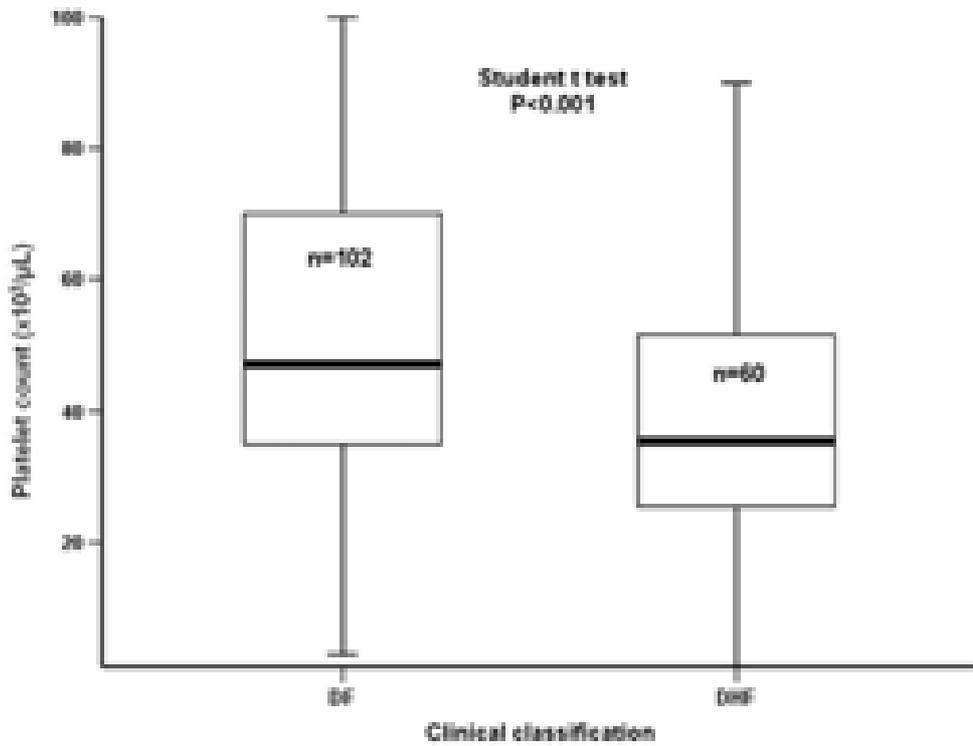
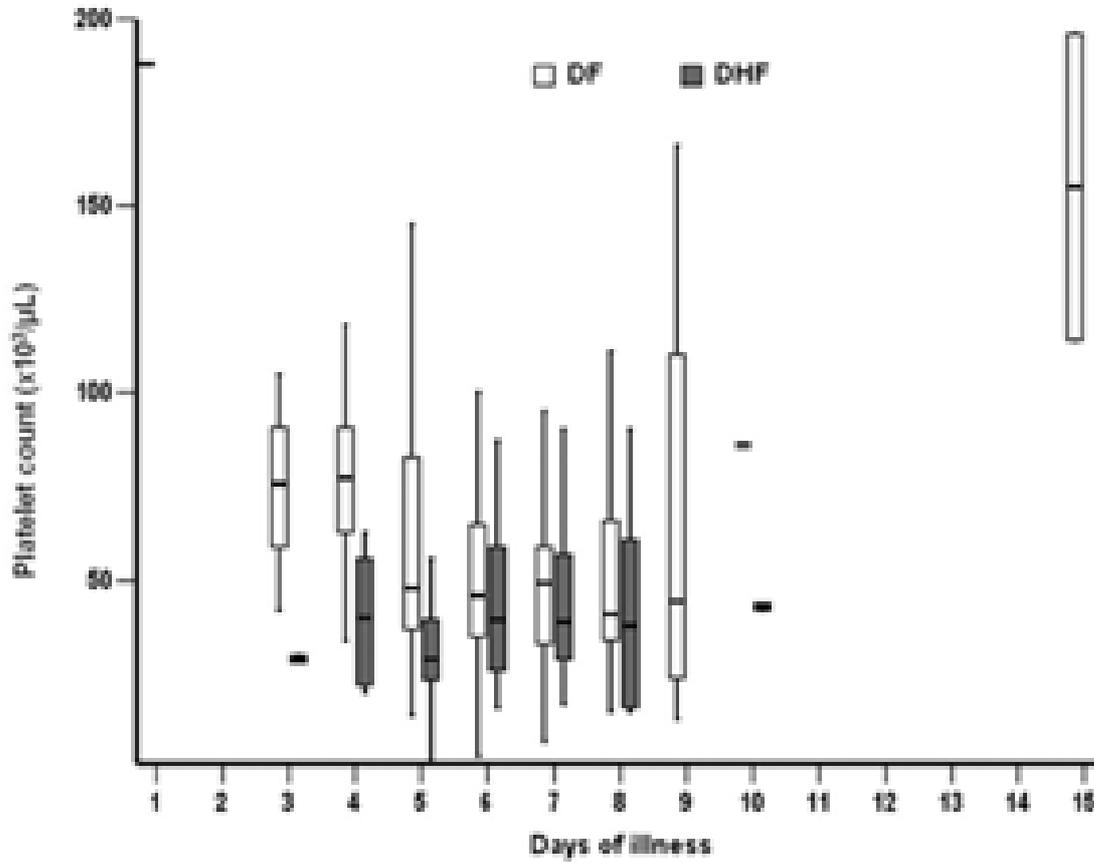


Figure 2. Minimum platelet count during hospitalization of patients with dengue fever (DF) or dengue hemorrhagic fever (DHF).



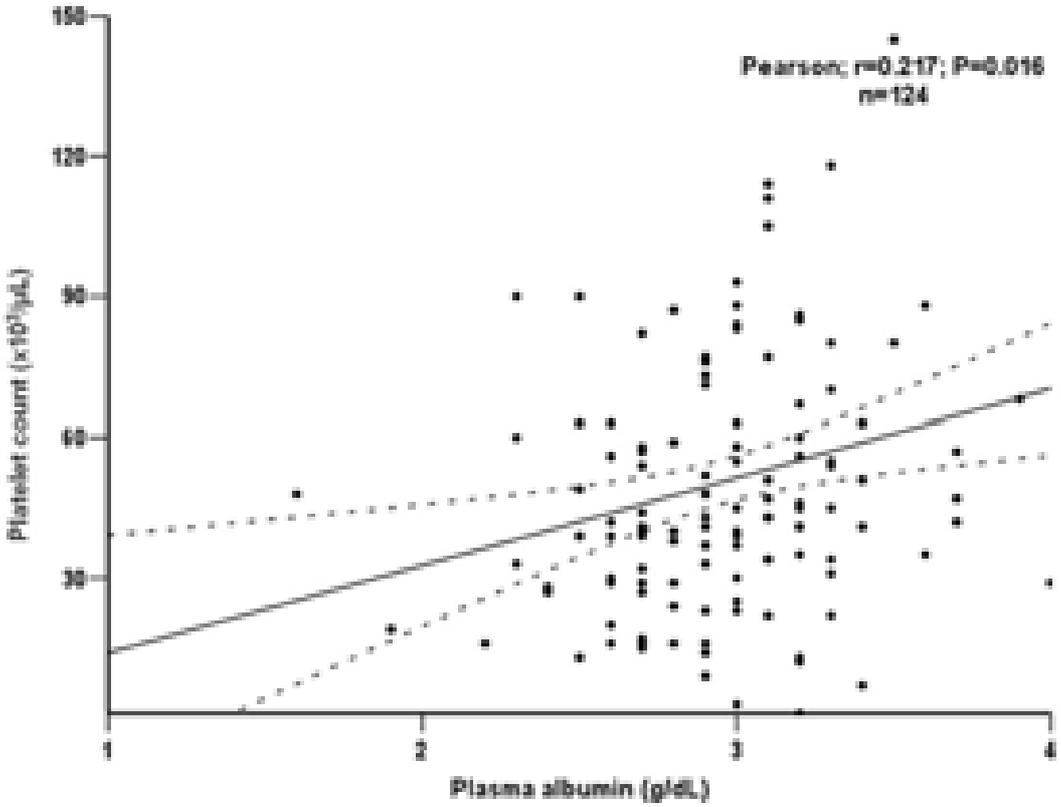
Review Only

Figure 3. Platelet count changes over time in patients with dengue fever (DF) or dengue hemorrhagic fever (DHF).



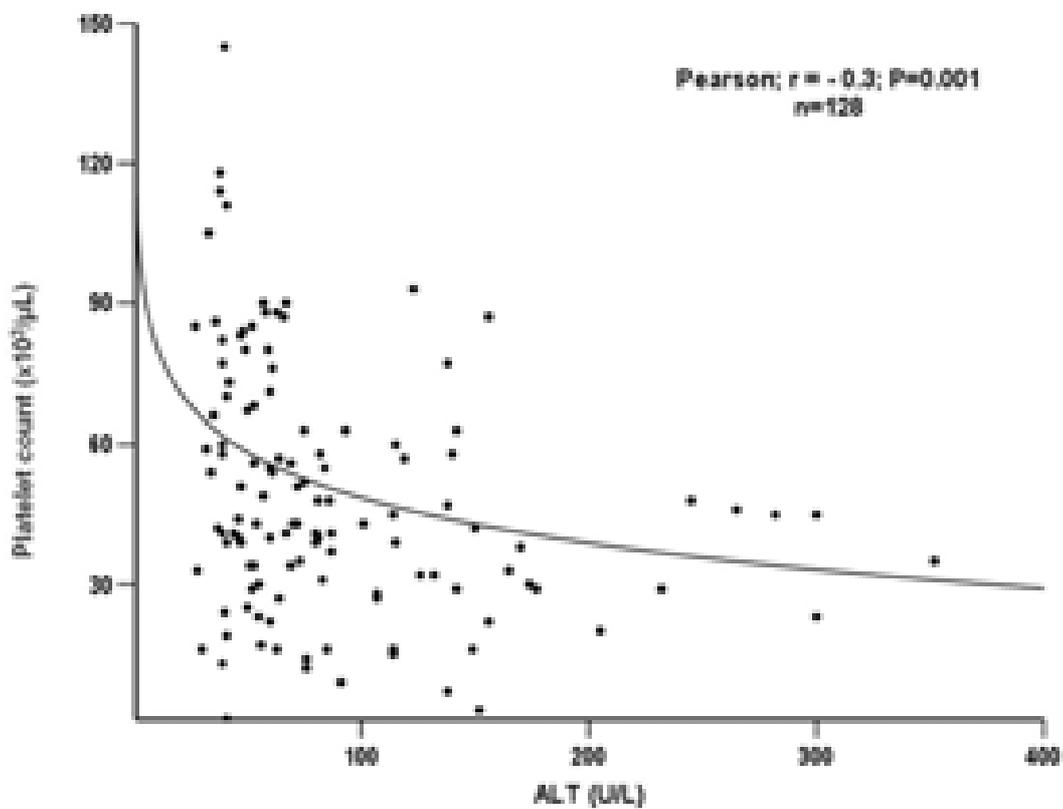
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 4. Correlation fit line and CI_{95%} between minimum platelet count during hospitalization and the plasma albumin level at admission.



view Only

Figure 5. Correlation fit line between minimum platelet count during hospitalization and ALT at admission.



ANEXO L:

Ficha de notificação da vigilância de SFIA, SFHA e SFIHA na FMT-AM

Dados Gerais

1 Município de Notificação: 1. Manaus 2. Tabatinga 3. São Gabriel da Cachoeira 4. Coari

2 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora): _____

3 Data da Notificação: _____

Dados do Caso

4 **Agravo** Marque o número da síndrome correspondente com o caso.

1. Síndrome Febril Ictérica Aguda (SFA): Paciente acima de um ano de idade, com relato de febre com duração de até três semanas e sinais clínicos de icterícia cutânea e/ou de mucosa.

2. Síndrome Febril Hemorrágica Aguda (SFHA): Paciente acima de um ano de idade, com relato de febre com duração de até três semanas e apresentando sinais de hemorragia espontânea (mucosa, cutânea, intestinal, pulmonar, múltiplos órgãos e/ou outras) ou induzida (próva de laço positiva).

3. Síndrome Febril Ictero-hemorrágica Aguda (SFIHA): Paciente acima de um ano de idade, com relato de febre com duração de até três semanas, apresentando sinais de síndrome icterica e síndrome hemorrágica.

5 Nome do Paciente: _____

6 Idade (em anos): _____

7 Data de Nascimento: _____

8 Sexo: M - Masculino F - Feminino I - Ignorado

9 Raça/Cor: 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Indígena 5 - Indefinida 6 - Indígena 7 - Indefinida

10 Escolaridade (em anos de estudo concluídos): 1 - Nenhum 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - De 12 e mais 6 - Não sabe ler 7 - Ignorado

11 Nome da mãe: _____

12 Data do Atendimento: _____

Dados de Residência Fixa e Provisória

O paciente mora no município do atendimento? Sim Não (Se sim, preencher apenas endereços fixo).

13 Logradouro da residência fixa (rua, avenida, ...): _____

14 Número fixo: _____

15 Complemento (apto., casa, ...): _____

16 Ponto de Referência da residência fixa: _____

17 UF: _____

18 Bairro da residência fixa: _____

19 Localidade: _____

20 Município da Residência Fixa: _____

21 (DDD) Telefone de contato: _____

22 Zona: 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado

23 País (se residente fora do Brasil): _____

24 Logradouro do endereço provisório (rua, avenida, ...): _____

25 UF: _____

26 Complemento (apto., casa, ...): _____

27 Ponto de Referência da residência provisória: _____

28 Localidade: _____

29 Município da Residência Provisória: _____

Dados Complementares do Caso

30 Data da Investigação (Via. Feil): _____

31 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica: _____

32 Gestante: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Epidemiologia

33 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Contato com coleções de água na última 4 semanas

Contato com carrapatos nas última 3 semanas

Exposição parenteral nos últimos 3 meses (transfusões, drogas injetáveis, acidentes de perfuro-cortantes)

Contato com casos clínicos semelhantes nas últimas 2 semanas

Contato com roedores e/ou suas excretas nas últimas 6 semanas

Estive em área de mata ou tem notícias de macaco morto em área próxima, por causa desconhecida, nas últimas 2 semanas

Vacinação

34 Tem vacinação contra: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Hepatite B: _____ Nº de doses contra Hepatite _____ Data da última dose _____

Febre Amarela: _____ Data da vacinação contra Febre Amarela _____ Apresentou cartão de vacina?

Dados Clínicos

35 **Sinais e Sintomas** 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Insuficiência Hepática Manifestação Neurológica Colúria Miostralgia Ictérica

Insuficiência Renal Esplenomegalia Exantema

Insuficiência Respiratória Hepatomegalia Dor Abdominal Intenso Hemorragia (se sim, definir o tipo de manifestação abaixo)

Manifestação Hemorrágica: Cutânea Mucosa Pulmonar

Espontânea Digestiva Múltiplos órgãos Outros: _____

Induzida Prova do laço: Positivo Negativo Não se aplica

Principais doenças que cursam com Síndrome Febril Ictérica Aguda e/ou Hemorrágica Aguda					
Doença	CID-10	Doença	CID-10	Doença	CID-10
Malária	B - 54	Sócio	A - 41.3	Riquetsiose	A - 79.9
Hepatites Virais	B - 19	Febre Amarela	A - 95.9	Abscesso Hepático	K - 750
Dengue	A - 98.91	Febre Tifóide	A - 91.8	Outras arboviroses	A - 92.8
Meningococcemia	A - 29.2	Hantavirose	A - 98.3	Leptospirose	A - 27.9
Febre Purpúrica Brasileira	A - 48.4			Doença de Vias Biliares	R - 83.9

Hipóteses Primárias	40	1ª Hipótese Diagnóstica	1ª - CID-10
	41	2ª Hipótese Diagnóstica	2ª - CID-10
	42	3ª Hipótese Diagnóstica	3ª - CID-10

43 Pesquisa de Plasmodio					
[] Negativo					
[] Positivo					
[]	[]	[]	[]	[]	[]
	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malare</i>	<i>P. vivax + P.falciparum</i>	

44 Resultados laboratoriais à admissão					
BILIRRUBINA:			HEMOGRAMA:		
Total:	mg/dl	:	Hematimetria:	cels /mm ³	
Direta:	mg/dl	:	Plaquetimetria:	cels /mm ³	
Indireta:	mg/dl	:	Leucometria:	cels /mm ³	
TGO (AST):	U/l	:	Linfócito:	%	
TGP (ALT):	U/l	:	Bastão:	%	
Creatinina:	mg/dl	:	Segmentado:	%	
Uréia:	mg/dl	:	Obs.:		
Albumina:	mg/dl	:			

45 Material enviado à FMT/INT-AM para realização de exames específicos					
[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]	[]

46 Resultado dos exames específicos para conclusão do caso			
Tipo de exame	Resultado	Tipo de exame	Resultado

Hipóteses Secundárias	47	1ª Hipótese Diagnóstica alternativa (Preencher somente em caso de negatividade das 3 Hipóteses Primárias)	1ª - CID-10
	48	2ª Hipótese Diagnóstica alternativa (Preencher somente em caso de negatividade das 3 Hipóteses Primárias)	2ª - CID-10
	49	3ª Hipótese Diagnóstica alternativa (Preencher somente em caso de negatividade das 3 Hipóteses Primárias)	3ª - CID-10

50	Observações:

Condição	51	Diagnóstico Final	CID-10 - FINAL	52	Evolução	1- Cura	2- Óbito	53	Data da conclusão do caso
	54	Conclusão do Tipo de Síndrome	<input type="checkbox"/> SFIA	<input type="checkbox"/> SFHA	<input type="checkbox"/> SFIHA				

Investigador	54	Nome	57	Assinatura
	55	Função		

ANEXO M:

**Artigo publicado – Human hantavirus
infection, Brazilian Amazon**

Atmospheric and Oceanic Administration (4).

During the study period, 38 cases of cryptosporidiosis and 943 cases of shigellosis were reported in Baltimore. Temperature was strongly seasonal; precipitation was not. A dry period during 1999 was observed. No seasonal cryptosporidiosis patterns were identifiable. Two outbreaks of shigellosis occurred; in 2000 (~50 cases) and 2002–2004 (~870 cases). Sporadic cases of shigellosis were not seasonal.

Two hurricanes resulted in heavy rainfall in Baltimore during the study period (5). Hurricane Floyd inundated the city with rain on September 16, 1999, and on September 19, 2003. Hurricane Isabel produced heavy rains and storm surge in Baltimore (which is located near the northern end of Chesapeake Bay). Approximately 4 other named tropical storms or depressions directly affected Baltimore rainfall during the study. However, collectively, none of these events had distinguishable signatures in the incidence of shigellosis or cryptosporidiosis in this urban environment.

The institutional review boards of the University of Maryland School of Medicine, The George Washington University Medical Center, and the Maryland Department of Health and Mental Hygiene approved this study. Dr Hartley is supported by a National Institutes of Health Career Development Award (K25 AI-58956).

**David M. Hartley,* Karl C. Klontz,†‡
Patricia Ryan,§
and J. Glenn Morris Jr***

*University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; †The George Washington University School of Public Health and Health Services, Washington, DC, USA; ‡US Food and Drug Administration, College Park, Maryland, USA; and §Maryland Department of Health and Mental Hygiene, Baltimore, Maryland, USA

References

1. Floret N, Viel JF, Mauny F, Hoen B, Piarroux R. Negligible risk for epidemics after geophysical disasters. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:543–8.
2. Centers for Disease Control and Prevention. FoodNet surveillance report for 2002. May 2004. [cited 2006 Apr 6]. Available from <http://www.cdc.gov/foodnet/reports.htm>
3. Naumova EN, Christodouleas J, Hunter PR, Syed Q. Effect of precipitation on seasonal variability in cryptosporidiosis recorded by the north west England surveillance system in 1990–1999. *J Water Health.* 2005;3: 185–96.
4. National Oceanic and Atmospheric Administration. Federal climate complex global surface summary of day data. Version 6. National Oceanic and Atmospheric Administration National Climatic Data Center. [cited 2006 Feb 18]. Available from <ftp://ftp.ncdc.noaa.gov/pub/data/globalsod/readme.txt>
5. National Oceanic and Atmospheric Administration. Hurricane history. [cited 2006 Apr 6]. Available from <http://www.nhc.noaa.gov/HAW2/english/history.shtml>

Address for correspondence: David M. Hartley, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University of Maryland School of Medicine, 660 West Redwood St, Baltimore, MD 21201, USA; email: dhartley@epi.umaryland.edu

Human Hantavirus Infection, Brazilian Amazon

To the Editor: Since hantavirus pulmonary syndrome (HPS) caused by Sin Nombre virus (SNV) was identified in the southwestern United States in 1993, cases have been diagnosed in many Latin American countries, and an increasing number of hantaviruses and their rodent reservoirs have been reported (1). The first evidence of hantavirus circulation in the western Brazilian Amazon region

was documented in 1991 (2). Vasconcelos et al., by using antigens from the Old World hantavirus, found evidence of hantavirus antibodies in 45.2% of serum samples acquired from contacts of patients who died with undiagnosed hemorrhagic fever in Manaus.

The first human cases of symptomatic infection by hantaviruses were reported from Brazil in 1993, in Jucituba (São Paulo State). HPS developed in 3 young brothers, who lived in a forested region along the Atlantic Coast, after they had cleared trees on their land, and 2 of them died. These patients were living in poor conditions, without appropriate storage spaces for human food or for animal feed, and their dwelling was constantly invaded by wild rodents who were looking for food (3). Since then, many other HPS cases have been reported, especially from the southern and southeastern regions of Brazil where agricultural activities are prominent; the mean case-fatality ratio is 48% (3). In the Brazilian Amazon, HPS has been frequently reported in Mato Grosso and sporadically in Maranhão and Pará states, which indicates an endemic circulation of hantaviruses (4,5)

We report here the first human cases of HPS in the state of Amazonas in the western part of the Brazilian Amazon. All 4 patients belonged to the same family cluster and came from a rural area near the town of Itacoatiara, on the edge of an important industrial waterway for soybean transport (the Itacoatiara soybean terminal). This family (patients 1, 2, and 3) had cleared a forested area on their farm and killed many rodents found in the bases of trees and near the house from May 25 to June 5, 2004. They also reported that wild rodents were inside their house.

All serologic tests were performed in the Arbovirology and Hemorrhagic Fever Department, at the Evandro Chagas Institute (Pará, Brazil), with

antigens provided by the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA). An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed by using cellular fluid and Laguna Negra virus antigens for immunoglobulin M (IgM) detection (MAC-ELISA), and recombinant SNV antigens for IgG detection. Samples were considered positive with an optical density ≥ 0.2 in 1:100 (IgM) and 1:400 (IgG) dilutions (6,7). Viral isolation or polymerase chain reaction (PCR) for hantavirus were not attempted in human or rodent samples.

In the index patient, symptoms developed 15 days after she had killed 20 rodents with hot water during the tree-clearing process on the farm. She was a 25-year-old woman who sought treatment with an acute syndrome of high fever, dry cough, and dyspnea. She was admitted to the Itacoatiara general hospital; her condition was diagnosed as bacterial pneumonia and treated with intravenous penicillin. She died within 5 days because of respiratory failure; since no laboratory tests were conducted, she does not fulfill the case definition criteria for HPS. This was the only case in this series not confirmed with laboratory tests.

The second case was in the first patient's 31-year-old husband. Symptoms developed 2 weeks after the wife's death, starting with a 5-day febrile syndrome, which progressed to a dry cough and then respiratory distress, with a petechial rash, hemoconcentration, and thrombocytopenia (53,000 platelets/ μL) over the next 2 days. He exhibited a diffuse, alveolar infiltrate on chest radiograph and a mild cardiomyopathy on echocardiogram. He was admitted to an intensive care unit and required mechanical ventilation for 10 days; he made a gradual recovery. Results of his laboratory tests ruled out malaria, dengue fever, and leptospirosis. Three consecutive blood culture samples were negative

for bacterial growth. The IgG and IgM ELISA results for hantavirus were positive in both acute- and convalescent-phase serum samples.

The third case was in the second patient's brother, a 43-year-old man, who exhibited a self-limited, acute febrile syndrome 1 month after the index patient. He did not live on the same farm but visited there often and had actively participated in removing the trees on his brother's farm. He had no respiratory complaints, and results of his chest radiographs were normal, but the complete blood count showed hemoconcentration and mild thrombocytopenia (130,000 platelets/ μL). He was hospitalized for 3 days and recovered completely. An IgM ELISA result was positive for hantavirus in 2 consecutive blood samples, and an IgG ELISA result was positive in convalescent-phase serum.

The fourth patient was a 67-year-old farmer, the uncle of the last 2 patients. He visited his nephew's farm regularly and was present during the deforestation process. He presented for medical assistance after a 15-day febrile syndrome, with a dry cough and mild dyspnea, 5 weeks after the index patient. He was hospitalized for 3 days and also had an uneventful recovery. The IgM ELISA result in this patient was also positive for hantavirus in 2 consecutive blood samples as was the IgG ELISA result for convalescent-phase serum.

Shortly after the report of the first 3 cases, the Brazilian Health Surveillance Secretary (Ministry of Health) performed an epidemiologic field study to seek the probable site of infection, collect sylvatic rodents, and conduct a serologic survey of human contacts. No areas for soybean cultivation or seed storage were found, but local farmers commonly store dry corn for feeding their domestic fowl. Eighty-two blood samples were collected from asymptomatic persons and were all negative for hantavirus IgG antibodies by ELISA. Eleven

sylvatic rodents were captured in 3 days of trapping (270 traps/night) on the farm, on neighboring farms, and in the nearby forest. Two species were identified, *Proechimys* sp. (2 animals) and *Oligoryzomys microtis* (9 animals). This finding is very similar to reports of rodents in other regions of Brazil (8). Four *Oligoryzomys microtis* had positive IgG results for hantavirus (9).

Identification of human and rodent hantavirus infection in the Amazonas State adds this emergent disease to our differential diagnoses of febrile tropical diseases and to our syndromic surveillance approach for febrile respiratory diseases. Further research is needed to identify the viral genotype that circulates in this area and to determine the real prevalence of human infection and the epidemiologic scenario of HPS in the western Brazilian Amazon region.

**Marcelo Cordeiro dos Santos,*†‡
 Marcus Vinícius Guimarães de
 Lacerda,*†§ Soledade Maria
 Benedetti,* Bernardino Cláudio
 Albuquerque,*†¶ Alfredo A. B.
 Vieira de Aguiar Filho,¶ Mauro da
 Rosa Elkhoury,# Elizabeth Salbé
 Travassos da Rosa,** Pedro
 Fernando da Costa Vasconcelos,**
 Daniele Barbosa de Almeida
 Medeiros,** and Maria Paula
 Gomes Mourão*†‡§**

*Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Manaus, Amazonas, Brazil; †Amazonas State University, Manaus, Amazonas, Brazil; ‡Nilton Lins University Center, Manaus, Amazonas, Brazil; §University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil; ¶Health Surveillance Foundation, Manaus, Amazonas, Brazil; #Ministry of Health, Brasília, Federal District, Brazil; and **Evandro Chagas Institute, Belém, Pará, Brazil

References

1. Ferreira MS. Hantaviruses. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:81–96.
2. Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Travassos da Rosa APA, Travassos da Rosa JFS. Evidence of circulating hantaviruses in

Brazilian Amazonia through high prevalence of antibodies in residents of Manaus, Brazil. *Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science*. 1992;44:162–3.

3. Figueiredo LT, Campos GM, Rodrigues FB. Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome: epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis and treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34:13–23.
4. Mendes WS, Aragao NJ, Santos HJ, Raposo L, Vasconcelos PF, Rosa ES, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43:237–40.
5. Rosa ES, Mills JN, Padula PJ, Elkhoury MR, Ksiazek TG, Mendes WS, et al. Newly recognized hantaviruses associated with hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2005;5:11–9.
6. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, Martinez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol*. 2000;49:149–55.
7. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S, Spiropoulou CF, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res*. 1993;30:351–67.
8. Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira LE, Souza RP, et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2127–34.
9. Investigation report on hantavirus cardiopulmonary syndrome cases at Itacoatiara municipality, Amazonas State. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

Address for correspondence: Maria Paula Gomes Mourão, Tropical Medicine Foundation of Amazonas, Av Pedro Teixeira, 25, 69040-000, Manaus, AM, Brazil; email: mpmourao@uol.com.br



H5N1 Influenza Virus, Domestic Birds, Western Siberia, Russia

To the Editor: Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus caused disease outbreaks in poultry and wild birds in several Asian, European, and African countries from 2003 to 2006. This virus caused >90 human deaths in Vietnam, Thailand, People's Republic of China, Indonesia, Turkey, Iraq, and Cambodia (1–3). Hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) genes of this virus were derived from the Gs/Gd/1/96-like lineage, and 6 genes that encode internal viral proteins were derived from other lineages (1).

Highly pathogenic H5N1 virus genetically related to the A/Chicken/Shantou/4231/03 (People's Republic of China) isolate caused disease outbreaks in poultry in Japan from the end of December 2003 to March 2004 (4). In May and June 2005, highly pathogenic H5N1 virus was isolated from migratory birds during disease outbreaks near Lake Qinghai in western People's Republic of China. HA, NA, and nucleoprotein genes of the Qinghai virus were closely related to H5N1 virus A/Chicken/Shantou/4231/03 isolated in People's Republic of China in 2003. Five other viral genes (matrix, PA, PB1, PB2, and nonstructural protein) were closely related to an H5N1 Hong Kong Special Administrative Region, People's Republic of China 2004 isolate (A/Peregrin falcon/HK/D0028/04) and H5N1 virus A/Chicken/Shantou/810/05 isolated in People's Republic of China in 2005 (5,6).

In July 2005, domestic poultry began to die in the village of Suzdalka in western Siberia, Russia (Dovolnoe County, Novosibirsk region). Autopsies showed serious alterations in all internal organs tested. Approximately 95%–100% of the lungs were affect-

ed, and all serous membranes showed petechial and confluent hemorrhages. The highest concentration of hemorrhages was in the pericardium.

Organs from 3 birds (1 turkey and 2 chickens) that had died during this outbreak were further analyzed. Homogenates of lungs, kidneys, and spleens were tested by hemagglutination inhibition (HI) assay. The highest titers, 32 and 16, were observed in the spleen of the turkey and kidneys of the chickens, respectively. H5 influenza A virus was identified in a homogenate of turkey spleen by conventional HI assay (7) with a panel of reference antisera.

For the identification of NA subtype, RNA was isolated from turkey spleen homogenate and synthesis of viral cDNA was performed as previously described (7). Amplification by polymerase chain reaction (PCR) and sequencing of an NA gene fragment were performed with in-house primers (sequences of primers are available on request). The nucleotide sequence obtained (547 bp, GenBank accession no. DQ231243) showed 100% identity with the NA gene of H5N1 viruses isolated in People's Republic of China in 2005 (e.g., A/Great black-headed gull/Qinghai/1/05) (5,6).

Homogenates of bird organs (turkey spleen and chicken kidneys) were injected into the allantoic cavity of 10-day-old embryonated chicken eggs. Three hemagglutinating agents were isolated (titers 1,024–2,048) and identified as H5 influenza A virus (A/Turkey/Suzdalka/Nov-1/05, A/Chicken/Suzdalka/Nov-11/05, and A/Chicken/Suzdalka/Nov-12/05) by reverse transcription-PCR and sequencing (isolation of RNA from allantoic fluid and synthesis of virus cDNA were performed as previously described [7]). PCR amplification and sequencing of a fragment of the HA gene were performed with an in-house primer set for the H5 gene (available on request). Phylogenetic

ANEXO N:
Questionário de investigação de
pacientes com SFA



FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
ABORDAGEM DO PACIENTE FEBRIL AGUDO NA FMTAM:
QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO

Nº ordem

IDENTIFICAÇÃO		
Nome:		
Data da entrevista: / /	Idade: anos	Gênero: 1-M 2-F
Residência:		
Bairro:	Município:	Telefone:
Endereço provisório:		
Ocupação: Local trabalho:		

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
Por que procurou a FMTAM? 1-encaminhado 2-confia no serviço 3-é o serviço mais próximo		
Local provável da infecção atual:		
1-Manaus 2-Outro município 3-Outro estado	Qual?	
Em Manaus, zona: 1-leste 2-oeste 3-norte 4-sul 5-centro-sul 6-centro-oeste		
Teve outra infecção nos últimos 2 meses?		1-sim 2-não
Qual local provável da infecção progressa?		
Viajou nos últimos 15 dias antes de adoecer? 1-sim 2-não		Para onde?
Teve exposição à área malarígena?		1-sim 2-não
Teve exposição a roedores e/ou áreas alagadas?		1-sim 2-não
Esteve em área de mata primária?		1-sim 2-não
Teve contato ou conhecimento de casos semelhantes?		1-sim 2-não
Tem ou teve algum ferimento/trauma recente? 1-sim 2-não		Tipo:
Teve dengue antes? 1-sim 2-não		Se sim, quando? Há anos
É vacinado para febre amarela? 1-sim 2-não 3-ignorado		

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL		
Doença atual há dias		
Febre 1-sim 2-não	Mioartralgia 1-sim 2-não	Cefaléia 1-sim 2-não
Vômito 1-sim 2-não	Calafrio 1-sim 2-não	Dor ocular 1-sim 2-não
Disúria 1-sim 2-não	Odinofagia 1-sim 2-não	Tosse 1-sim 2-não
Nucalgia 1-sim 2-não	Dispnéia 1-sim 2-não	Coriza 1-sim 2-não
Diarréia 1-sim 2-não	Dor abdominal 1-sim 2-não	Sangramento 1-sim 2-não
Exantema 1-sim 2-não	Colúria 1-sim 2-não	Icterícia 1-sim 2-não
Algum foco evidente de infecção? 1-sim 2-não		Qual?

CONCLUSÃO		
Encaminhamento: 1-pesquisa de plasmódio 2-avaliação ambulatorial 3-avaliação de urgência		
Tipo de malária (GE): 1- V 2- F 3- F+V 4- M 5- negativo		Lâmina Nº:
Parasitemia:		1- <1/2+ 2- 1/2+ 3- + 4- ++ 5- +++ 6- ++++
Diagnóstico sindrômico: 1-SF indiferenciada 2-SF ictérica 3-SF hemorrágica 4-SF respiratória 5-SF exantemática 6-SF diarréica 7-SF ícterohemorrágica		
Exame para dengue: 1-sim 2-não		MAC-ELISA: 1-positivo 2-negativo 3-não realizado
Isolamento viral: 1-DEN-1 2-DEN-2 3-DEN-3 4-DEN-4 5-negativo 6-não realizado		

