

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM
DOENÇAS INFECCIOSAS

HERUZA EINSFELD ZOGBI

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE
DENGUE EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS
PELO HIV, ACOMPANHADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO,
DE 2008 A 2014.

Rio de Janeiro
2017

HERUZA EINSFELD ZOGBI

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE
DENGUE EM UMA COORTE DE PACIENTES INFECTADOS
PELO HIV, ACOMPANHADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO,
DE 2008 A 2014.

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado do Instituto Nacional de
Infectologia Evandro Chagas para
obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dra. Patrícia Brasil e
Dra. Valdiléa G. Veloso dos Santos

Rio de Janeiro
2017

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE DENGUE EM UMA COORTE
DE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV, ACOMPANHADOS NO INSTITUTO
NACIONAL DE INFECTOLOGIA, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, DE 2008 A 2014.

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado
do Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas para obtenção do grau de Mestre em
Ciências.

Orientadores: Dra. Patrícia Brasil

Dra. Valdílea G. Veloso dos Santos

BANCA EXAMINADORA

Dra. Elizabeth Stankiewicz Machado
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Dra Elizabeth de Souza Neves
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ

Dr. Estevão Portela Nunes
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ

Dr. Rogério Valls de Souza
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ

Agradecimentos

À Dra. Patrícia Brasil por dar oportunidade para realização deste trabalho, além da dedicação e paciência para me ensinar nesse caminho antes desconhecido.

À Dra. Valdiléa G. Veloso dos Santos por apoiar a elaboração desse trabalho.

À equipe do ambulatório do INI por apoiar e compreender minha trajetória, colaborando de maneira incessante para eu realizar essa pesquisa em paralelo com as atividades da assistência médica.

À equipe do ambulatório de doenças febris agudas (DFA) por incentivar e colaborar com os dados do estudo, especialmente ao Dr. Guilherme Calvet com os seus ensinamentos oportunos.

Aos meus amigos que compreenderam minha ausência em diversos momentos e incentivaram minha caminhada me fortalecendo a cada superação.

À minha família que me deu a base e equilíbrio que eu preciso para seguir o caminho escolhido, sempre acreditando no meu potencial, mesmo quando nem eu acreditava ser capaz.

A Deus que nos permite dar cada passo em busca das nossas realizações.

Zogbi,HE,.**Manifestações clínicas e laboratoriais de dengue em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV, acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz, Rio de Janeiro, de 2008 a 2014. Rio De Janeiro, 2017.** Dissertação [mestrado de pesquisa clínica em doenças infecciosas]. Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz.

RESUMO

A associação entre doenças tropicais e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é descrita sobretudo em áreas onde ambas as infecções são endêmicas. O desequilíbrio imune que ocorre em pacientes infectados pelo HIV favorece manifestações graves como nos casos de coinfeções com malária, leishmaniose e doença de Chagas. No entanto, a coinfeção HIV e dengue tem sido pouco estudada. A ativação das células T e a presença de outros mediadores de inflamação nos casos de dengue grave parece não ocorrer com frequência nos pacientes com HIV, em função da imunodepressão associada à retrovirose. A hipótese de interferência da coinfeção na história natural de ambas as infecções é uma possibilidade a ser avaliada. O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) é referência para as duas doenças e, portanto, campo ideal para desenvolver pesquisas nessa área. Neste estudo foram analisados 171 pacientes com coinfeção HIV/Dengue acompanhados no INI entre 2008 e 2014, com prevalência de 3,74%. Esta é a maior série de casos de coinfeção HIV/Dengue da literatura. Os sintomas mais frequentes foram febre, mialgia e prostração. Plaquetopenia e leucopenia foram os achados laboratoriais mais encontrados. Foi observada uma sensibilidade superior da classificação da Organização Mundial de Saúde de 2009 em comparação com a classificação de 1997 na definição de casos suspeito de dengue na coorte de pacientes com HIV. Apesar da manifestação clínica de dengue nos pacientes com HIV ser frequentemente mais branda comparada à descrita na literatura em pacientes hígidos, esses pacientes podem eventualmente apresentar piora na evolução por dengue, sendo necessário melhorar a vigilância e o monitoramento clínico.

Palavras-chave: Dengue, HIV, coinfeção, dengue grave

Zogbi,HE.,**Manifestações clínicas e laboratoriais de dengue em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV, acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz, Rio de Janeiro, de 2008 a 2014. Rio De Janeiro, 2017.** Dissertação [mestrado de pesquisa clínica em doenças infecciosas]. Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz.

ABSTRACT

The association between tropical diseases and human immunodeficiency virus (HIV) infection is described above all in areas where both infections are endemic. The immunological imbalance that occurs in HIV infected patients favors severe manifestations such as cases of co-infections with malaria, leishmaniasis and Chagas' disease. However, HIV and dengue coinfection has been poorly studied. T cell activation and the presence of other inflammatory mediators in cases of severe dengue do not appear to occur frequently in patients with HIV, due to immunosuppression associated with retrovirus. The hypothesis of coinfection interference in the natural history of both infections is one possibility to be evaluated. The National Institute of Infectology Evandro Chagas (INI) is a reference for both diseases and, therefore, an ideal field for advanced research in this area. In this study, 171 patients with HIV / Dengue coinfection were followed up at INI between 2008 and 2014, with prevalence of 3.74%. This is the largest series of cases of HIV / Dengue coinfection in the literature. The most frequent symptoms were fever, myalgia and prostration. Plaquetopenia and leucopenia were the most common laboratory findings. The sensitivity of the World Health Organization classification of 2009 was superior to the 1997 classification, for the clinical definition of dengue in the cohort of HIV patients. Although the clinical manifestation of dengue in patients with HIV infection is often milder compared to that described in the literature in uninfected patients, these patients may present worsening of dengue evolution and it is necessary to improve surveillance and follow-up of these patients.

Keywords: Dengue, HIV, co-infection, severe dengue

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1 Dengue.....	5
1.1.1 O Vírus	5
1.1.2 O Vetor	5
1.1.3 A Doença.....	6
1.1.4 O Diagnóstico	11
1.1.5 O Tratamento	13
1.1.6 A Prevenção	13
1.2 HIV/AIDS.....	13
1.2.1 O Vírus	13
1.2.2 A Doença	14
1.2.3 O Diagnóstico	15
1.2.4 O Tratamento	16
1.3 Coinfecção HIV/Dengue	17
2. Justificativa.....	19
3. Objetivos	19
3.1 Objetivo Geral	19
3.2 Objetivos Específicos	19
4. Metodologia	20
4.1 Desenho do Estudo	20
4.2 Critérios de Elegibilidade	20
4.3 Procedimentos	20
4.4 Definições	21

4.5 Aspectos Éticos.....	22
4.6 Análise Estatística	23
5. Resultados	23
5.1 Registros Selecionados.....	23
5.2 Dados Demográficos	24
5.3 Prevalência de Coinfecção HIV/Dengue no INI	26
5.4 Descrição Clínica.....	26
5.5 Dados Laboratoriais	28
5.6 Terapia Antirretroviral	30
5.7 Classificações OMS	31
5.8 Desfechos Clínicos	34
6. Discussão	36
7. Conclusões	41
8. Sugestões	42
9. Referências Bibliográficas	43
10. Apêndices	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Países com risco de dengue, 2013_____	1
Figura 2: Mapa com a estimativa de pessoas que vivem com HIV/AIDS no mundo, em 2015_____	4
Figura 3: Situação epidemiológica da aids no mundo, em 2015_____	4
Quadro1: Classificação da Dengue pela OMS 1997_____	8
Figura 4: Classificação da Dengue de acordo com OMS 2009_____	9
Quadro 2: Sinais de Alarme da dengue_____	10
Figura 5: Fluxograma para estratificação do paciente com suspeita de dengue _____	11
Figura 6: Evolução clínica e laboratorial da Dengue_____	12
Quadro 3: Classificação de adultos com HIV/AIDS, 1993_____	15
Fluxograma 1: Elegibilidade dos pacientes a partir do banco de dados do DFA e da Coorte de HIV do INI._____	24
Tabela1: Análise das variáveis demográficas do estudo feito no período de 2008 a 2014, com pacientes coinfetados com HIV/Dengue no INI_____	25
Tabela 2. Dependências químicas e comorbidades dos pacientes coinfetados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI, no momento do diagnóstico de Dengue._____	25
Gráfico 1. Prevalência de coinfeção HIV/Dengue no INI no período de 2008 a 2014 _____	26
Tabela 3. Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes analisados durante o quadro febril no período de 2008 a 2014._____	27
Tabela 4. Exames laboratoriais inespecíficos dos pacientes infectados pelo HIV durante o quadro de dengue. _____	28
Tabela 5. Exames laboratoriais específicos que determinam imunidade dos pacientes com HIV. Feito análise comparativa de seis meses antes e seis meses depois do quadro de dengue_____	29

Gráfico 2. Tratamento em uso pelos pacientes com HIV no momento da infecção por dengue	30
Tabela 6. Classificação baseada na apresentação clínica e CD4 de 152 pacientes coinfectedados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI	31
Tabela 7. Classificação dos pacientes coinfectedados, de acordo com classificação de dengue da OMS de 1997 e 2009	32
Tabela 8. Comparação entre as classificações de dengue de acordo com a OMS de 1997 e 2009, nos pacientes coinfectedados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI.	32
Tabela 9: Pacientes coinfectedados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI classificados como dengue grave (WHO 2009)	33
Gráfico 3: Diagnóstico principal dos pacientes no momento da internação no INI, no período de um mês após suspeita de dengue.	34
Tabela 10: Pacientes coinfectedados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI e internados no período de um mês após o primeiro atendimento do quadro de dengue	35
Gráfico 4: Comparação de prevalência estimada de dengue no município do Rio de Janeiro com a prevalência de infecção HIV/Dengue no INI, no período de 2008 a 2014.	36
Quadro 4: Frequência de manifestações clínicas no grupo de pacientes com dengue sem HIV no estudo Daumas et al (2013) e no grupo de pacientes com infecção HIV/Dengue do presente estudo.	37

LISTA DE ABREVIACES

3TC - Lamivudina

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

ARVs - Antirretrovirais

AZT - Zidovudina

CD4 - Linfócitos T CD4+

CD8 - Linfócitos T CD8+

CDC - Centers for disease control and prevention

CYD-TDV - Vacina da dengue

DC - Dengue clássica

DEET - *Diethyl Toluamide*

Denv-1 - Vírus da Dengue sorotipo 1

Denv-2 - Vírus da Dengue sorotipo 2

Denv-3 - Vírus da Dengue sorotipo 3

Denv-4 - Vírus da Dengue sorotipo 4

DFA - Doença febril aguda

DG - Dengue grave

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crnica

EFZ - Efavirenz

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA - Estados Unidos da América

Fiocruz - Fundao Oswaldo Cruz

FHD - Febre hemorrágica da dengue

FNT - Fator de necrose tumoral

GBV-C - Vírus GB do tipo C

HIV - Vírus da Imunodeficiência humana

IB - *Imunoblot*

IFI - Imunofluorescência indireta

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

IL - Interleucina

INI - Instituto Nacional de Infectologia

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

IP - Inibidor da protease

ITRN - Inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo

ITRNN - Inibidor da transcriptase reversa não análogo do nucleosídeo

ITRNt - Inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleotídeo

MS - Ministério da Saúde

NS1 - Proteína não estrutural 1

OMS - Organização Mundial da Saúde

PVHA - Pessoas que vivem com HIV/AIDS

RNA - Ácido ribonucleico

RT-PCR - *Real Time Polymerase Chain Reaction*

SCD - Síndrome do choque da dengue

SIV - Vírus da imunodeficiência símia

TARV - Terapia antirretroviral combinada

TM - Teste molecular

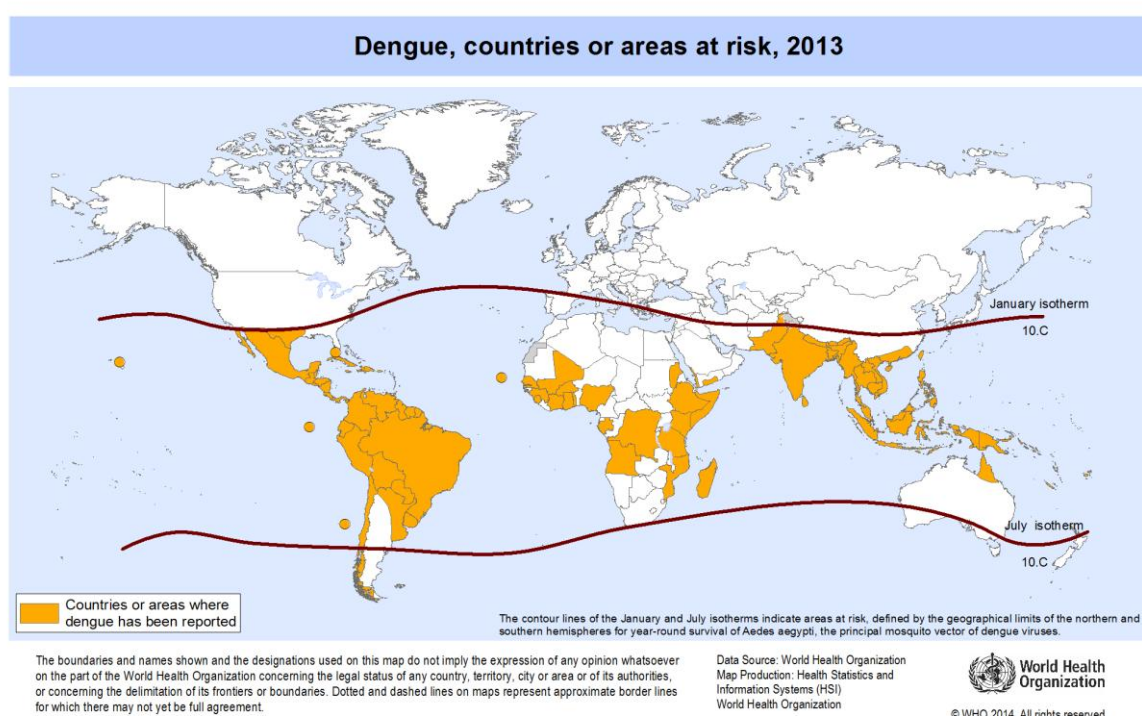
UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

WB - *Western blot*

1. INTRODUÇÃO

A dengue foi considerada a arbovirose de maior morbimortalidade mundial pela Organização Mundial de Saúde em 2014. Estima-se sua incidência em 390 milhões de casos por ano estando o Brasil entre os 100 países com registro da doença e entre os 30 mais endêmicos (BHATT et al., 2013) (Figura 1).

Figura 1: Países com risco de dengue, 2013.



Fonte: Organização Mundial da Saúde 2014.

No início do século XVIII quando a febre amarela já causava diversas epidemias, surgiu outra doença, inicialmente denominada “febre amarela frusta” (SILER, 1926), pois apesar da febre e de sintomas semelhantes, não havia icterícia nem a gravidade habitual. A primeira descrição de surto de dengue foi em 1779 em Java e ao mesmo tempo no Cairo e Alexandria (SILER, 1926). Em 1780, na Filadélfia, EUA, Benjamin Rush descreveu surtos da doença denominada na época de “febre quebra-ossos”, quando relatou a presença de febre, dor lombar e exantema como as suas principais características (RUSH, 1805). A seguir a doença

se estendeu por diversos países europeus e asiáticos, levando por vezes a epidemias graves como na Índia Ocidental, até que em 1846 surgiram os primeiros relatos de casos na América do Sul, inclusive no Rio de Janeiro (SILER, 1926).

A epidemia continuou a avançar e em intervalos irregulares ocorreu nos EUA em 1922, na Austrália em 1925, na Grécia em 1927 e no Japão em 1942 (HENCHAL, PUTNAK, 1990). Casos de hemorragia grave seguido de choque foram relatados nos EUA e na Grécia com 50% de mortalidade (HALSTEAD, 1965).

Em 1968 a Organização Mundial de Saúde classificou o vírus em quatro sorotipos, devido à diversidade genotípica nos diversos países. Dois anos depois a epidemia já se estendia a praticamente todos os países da faixa tropical e subtropical, embora com distribuição heterogênea (FONSECA et al., 2002). As medidas para conter a doença no Brasil foram iniciadas por Emilio Ribas e Oswaldo Cruz no início do século XX e em meados da década de 20 o *Aedes aegypti* foi finalmente erradicado (SILVA et al., 2002). No entanto em 1967 a doença foi reintroduzida no norte do país, e em 1986, nova epidemia ocorreu no Brasil, com maioria dos casos no Rio de Janeiro (NOGUEIRA et al., 1993). Desde então a alta frequência de surtos e a morbimortalidade levaram a dengue a ser hoje um grave problema de saúde pública e de difícil controle.

Em relação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), os primeiros casos foram relatados nos Estados Unidos em 1981 (MMWR, 1982; GILBERT et al., 2007). A origem do vírus parece ter iniciado com primatas não humanos, sendo denominado vírus da imunodeficiência símia (*simian immunodeficiency viruses* –SIV), aparentemente não patogênico no hospedeiro natural, porém com manifestação doença *aids-like*, em macacos mantidos em cativeiro (KOENIG et al., 1989). Em 1989 macacos *mangabey* naturais da África Ocidental foram identificados como fontes do SIV com estreita semelhança filogenética com HIV-2 (HIRSCH et al., 1989). No mesmo ano foi descoberto o chimpanzé *Pan troglodytes* como portador de outra cepa de SIV com estirpes filogenéticas do HIV-1 (HUET et al., 1990).

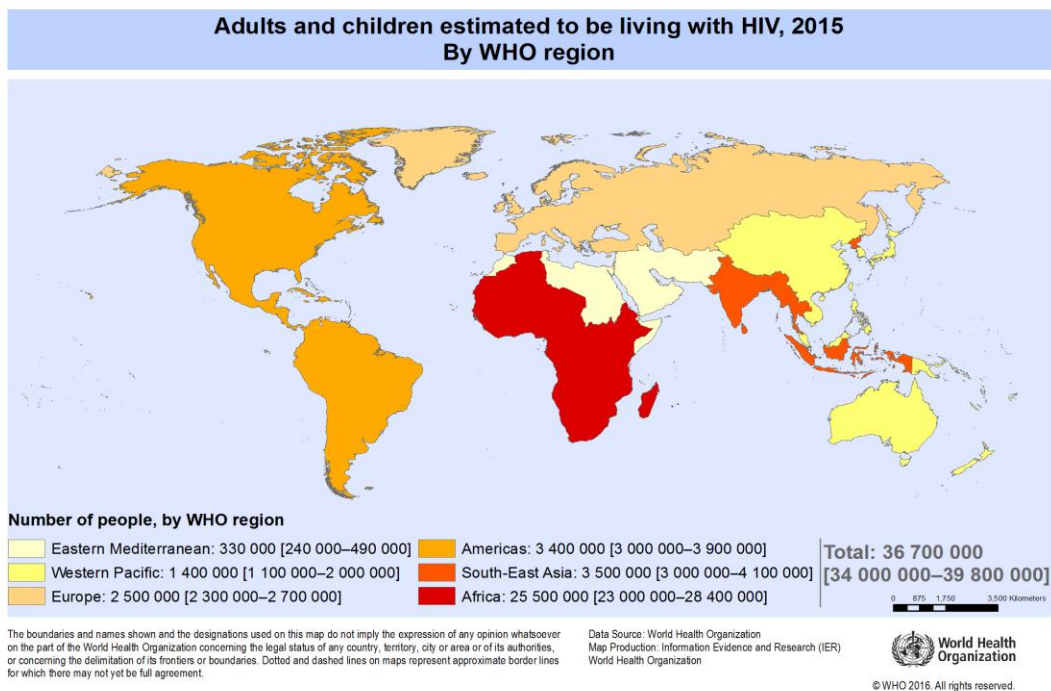
A provável transmissão do vírus para os homens seria oriunda do hábito de ingerir carne de símios ou pela exposição ao sangue durante a caça e o manuseio do alimento. (SHARP et al., 2001).

Por muito tempo *Gaetan Dugas*, comissário de bordo canadense e homossexual, foi considerado o “Paciente zero”, como sendo o responsável pela chegada do HIV nos EUA (MMWR, 1982). Havia história de relações sexuais desprotegidas com centenas de parceiros ao ano, além de livre acesso à migração para diversos países, chegando a ser definido como sociopata por se recusar a parar com a prática desprotegida mesmo após o diagnóstico de aids. Apresentou Sarcoma de Kaposi em 1980, conhecido na época como “câncer gay” e evoluiu a óbito em 1984. Este paciente na verdade foi considerado em publicação anterior, feita com amostra de 40 homens homossexuais infectados pelo HIV, o paciente “O” de “outside”, pois não era do estado da Califórnia. No entanto, após confusão da letra “o” com o número zero, o mesmo foi identificado como a fonte do vírus nos EUA (MCKAY, 2014). No entanto dados mais recentes contrariam essa teoria. O sequenciamento genômico do HIV a partir de pacientes da década de 70 revelou outra origem filogenética, sem relação alguma com o suposto paciente zero, provando que mesmo antes de *Gaetan Dugas*, o HIV já circulava pelos EUA (WOROBNEY et al., 2016).

No período de 2008 a 2014 houve cerca de 40 mil casos novos ao ano no Brasil (MS, 2014). Segundo dados de 2016 da UNAIDS o número de pessoas vivendo com aids no Brasil é de 830 000 [610 000 – 1 100 000], com 15 000 óbitos relacionados à aids (UNAIDS, 2016).

Em 2016 estimou-se em 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo (Figura 2), sendo que cerca de 17 milhões em uso de terapia antirretroviral (TARV). Em 2015 a estimativa de mortes relacionadas à aids foi de 1,1 milhão de pessoas (Figura 3) (WHO, 2016).

Figura 2: Mapa com a estimativa de pessoas que vivem com HIV/AIDS no mundo, em 2015.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2016.

Figura 3: Situação epidemiológica da aids no mundo, em 2015.

Global summary of the AIDS epidemic | 2015

Number of people living with HIV in 2015	Total 36.7 million [34.0 million – 39.8 million]
	Adults 34.9 million [32.4 million – 37.9 million]
	Women (15+) 17.8 million [16.4 million – 19.4 million]
	Children (<15 years) 1.8 million [1.5 million – 2.0 million]

People newly infected with HIV in 2015	Total 2.1 million [1.8 million – 2.4 million]
	Adults 1.9 million [1.7 million – 2.2 million]
	Children (<15 years) 150 000 [110 000 – 190 000]

AIDS deaths in 2015	Total 1.1 million [940 000 – 1.3 million]
	Adults 1.0 million [840 000 – 1.2 million]
	Children (<15 years) 110 000 [84 000 – 130 000]

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2016.

A associação entre HIV e dengue tem sido ocasionalmente observada, porém as características dessa coinfeção ainda não foram bem estudadas e descritas (SIONG et al., 2008). Sabe-se que algumas outras infecções concomitantes ao HIV potencialmente desencadeiam piora nas manifestações clínicas de ambas, como por exemplo, na coinfeção com malária, doença de Chagas e leishmaniose. No entanto o mesmo não tem sido relatado em relação à dengue (PANG et al., 2015).

Dentre os poucos estudos de séries de casos de coinfeção HIV/Dengue observou-se a diferença na apresentação clínica da dengue com quadros menos graves em relação aos pacientes com monoinfeção pelo vírus da dengue. A evolução natural da infecção pelo HIV pode ser influenciada pelo vírus da dengue, mas não é possível determinar ainda o quanto, e nem se é definitiva (SIONG et al., 2008).

1.1 DENGUE

1.1.1 O Vírus

O vírus da dengue é um arbovírus (transmitido por artrópodes), pertencente ao gênero *Flavivirus* e da família *Flaviviridae*. É constituído de fita simples de RNA, três proteínas estruturais (do núcleo capsídeo, membrana e envelope viral) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Sabe-se que além da diferenciação em quatro sorotipos, *denv-1*, *denv-2*, *denv-3* e *denv-4*, o vírus da dengue também se diferencia genotipicamente. As linhagens asiáticas, *denv-2* e *denv-3* são relacionadas à maior gravidade, principalmente nos casos de infecção secundária (CHAMBERS et al., 1990). A imunidade permanente é soro específica, e a transitória (3 a 5 meses) para os quatro sorotipos. Em relação ao diagnóstico sorológico é possível haver reação cruzada com outros *Flavivirus*, como febre amarela, encefalite japonesa, encefalite de St. Louis e encefalite do carrapato, zika, pois todas têm epítomos comuns no envelope proteico (WHO, 2009).

1.1.2 O Vetor

A ocorrência da doença depende da presença do vetor, que está associada às condições climáticas, criadouros naturais ou não, além da susceptibilidade da

população e sorotipo circulante, determinando assim períodos endêmicos da doença. As principais espécies de mosquito responsáveis pela transmissão no Brasil são *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo a fêmea do *A. aegypti* considerada o vetor mais eficiente por seu perfil altamente antropofílico e urbano, além de fazer o repasto de forma imperceptível. O *A. albopictus* apresenta *habitat* mais silvestre que urbano e prefere criadouros naturais, que representam apenas 10% do total, como troncos de árvores e bromélias. Essa espécie é mais disseminada na Ásia e na África. Menos comum, mas também fonte de transmissão são as espécies *A. polynesiensis* e espécies do complexo *A. scutellaris* são encontradas nos arquipelagos da Polinésia e Indonésia (RUDNICK, 1965).

Todo mosquito do gênero *Aedes* tem preferência por climas tropicais e subtropicais, sendo muito restrito em zonas de baixa temperatura. Para o desenvolvimento das larvas o ideal é entre 25-30°C, acima de 42°C e abaixo de 5°C o mosquito não sobrevive, por isso a predileção pelos países localizados entre latitudes 35°N e 35°S (CALADO, 2002). É raramente encontrado acima de 1.700 metros e improvável acima de 2000 metros. (LOZANO-FUENTES et al., 2012).

O repasto ocorre preferencialmente no início da manhã (das 5 às 7h) e no final da tarde (das 17 às 19h). Após a picada da fêmea em um indivíduo com viremia, são necessários de oito a 12 dias de incubação para ser capaz de transmitir o vírus a outro hospedeiro, mantendo a capacidade de transmissão por toda sua vida (45 a 60 dias). Durante a picada, a fêmea infectada regurgita o sangue transmitindo o vírus para o novo hospedeiro, sendo nos linfonodos a primeira replicação viral, após a qual ocorre disseminação sistêmica. Sabe-se também que a fêmea infectada transmite verticalmente o vírus para sua prole, via transovariana (FONSECA et al., 2002). Os ovos do *Aedes* são muito resistentes voltando a eclodir com as chuvas mesmo após meses de clima seco. A endemia depende da proliferação do vetor, com picos epidêmicos a cada um a três anos. Além dos períodos de chuva, o índice de infestação predial acima de 1% também influencia na ocorrência de surtos (NOGUEIRA, CUNHA, 2013).

1.1.3 A Doença

Após um período de incubação de quatro a dez dias, a dengue apresenta-se como uma doença sistêmica e dinâmica, podendo ser assintomática, oligossintomática, clássica ou evoluir para apresentações graves. (WHO 1997, 2009)

O período sintomático é de três a dez dias, seguido do período de convalescência que pode durar semanas. (WHO, 1997). A resposta do hospedeiro é do tipo imunidade celular com envolvimento de citocinas e outros mediadores químicos, incluindo ativação das células CD4 e CD8. As manifestações clássicas são febre, cefaleia, mialgia, artralgia e exantema, e os casos graves são caracterizados pelo maior comprometimento do endotélio com extravasamento plasmático e deterioração clínica. O prognóstico está associado às condições do hospedeiro, como idade, infecção secundária, algumas doenças crônicas como asma, DPOC, doença autoimune, anemia falciforme e diabetes mellitus, e às condições do vírus, como o sorotipo, o genótipo e o inóculo viral.

A gravidade maior ocorre em apenas 0,3% a 4% dos casos, e é resultado da interação entre o vírus e a resposta imunológica do indivíduo, levando à doença grave e óbito. Segundo a teoria conhecida como amplificação dependente de anticorpo (do inglês, *antibody-dependent enhancement* ou ADE), a primoinfecção levaria à amplificação imune, ou seja, a presença de anticorpos não neutralizantes facilitaria a fagocitose de novos vírus ocorrendo um maior número de células parasitadas desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pela disfunção epitelial e conseqüente aumento da permeabilidade vascular. A ativação do complemento e a liberação de citocinas também contribuem no desenvolvimento do processo inflamatório. As principais citocinas envolvidas são: fator de necrose tumoral (FNT), IL2, IL6, IL8 e IL10, além do interferon gama, sendo que em quadros graves elas são proporcionalmente mais elevadas, ocorrendo extravasamento do líquido do interstício para o terceiro espaço que resulta na evolução grave da doença. Os eventos hemorrágicos podem ocorrer devido a vários fatores, entre eles a plaquetopenia, a disfunção plaquetária e a vasculopatia (HALSTEAD, 2013).

Segundo outra teoria chamada “Teoria Pecado Original”, a segunda infecção pode se agravar devido à menor eficácia da resposta imune (MIDGLEY, 2010). Os linfócitos B de memória seriam ativados na segunda exposição ao vírus, porém eles têm maior afinidade por epítomos viral da primeira infecção, devido à reação cruzada os linfócitos de memória inibem a produção dos linfócitos B novos, que teriam forte afinidade com os novos epítomos, ocorrendo opsonização constante e replicação viral sem controle dentro dos macrófagos (ZIVNY, 1999).

A dengue é definida como uma doença única, dinâmica e sistêmica (MS, 2015). A evolução da doença pode ser benigna (98% dos casos), com melhora e remissão dos sintomas ou mais grave, com piora clínica podendo levar a óbito. A classificação de dengue, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997, é definida em três categorias principais, Dengue clássica (DC), Febre hemorrágica da dengue (FHD) e Síndrome do choque da dengue (SCD) (quadro 1). Em 2009 a OMS definiu uma nova classificação (figura 4) para a doença, sendo dividida em duas categorias principais, Dengue Clássica (DC) e Dengue Grave (DG), sendo a Dengue Clássica com ou sem sinais de alarme (quadro 2). Essa classificação internacional é feita de forma retrospectiva, não sendo útil no manejo clínico imediato, mas sim para questões epidemiológicas, permitindo comparar a situação da epidemia entre os países. Como orientação para a assistência imediata dos pacientes é necessário a estratificação de risco (figura 5), feita de forma dinâmica durante o atendimento.

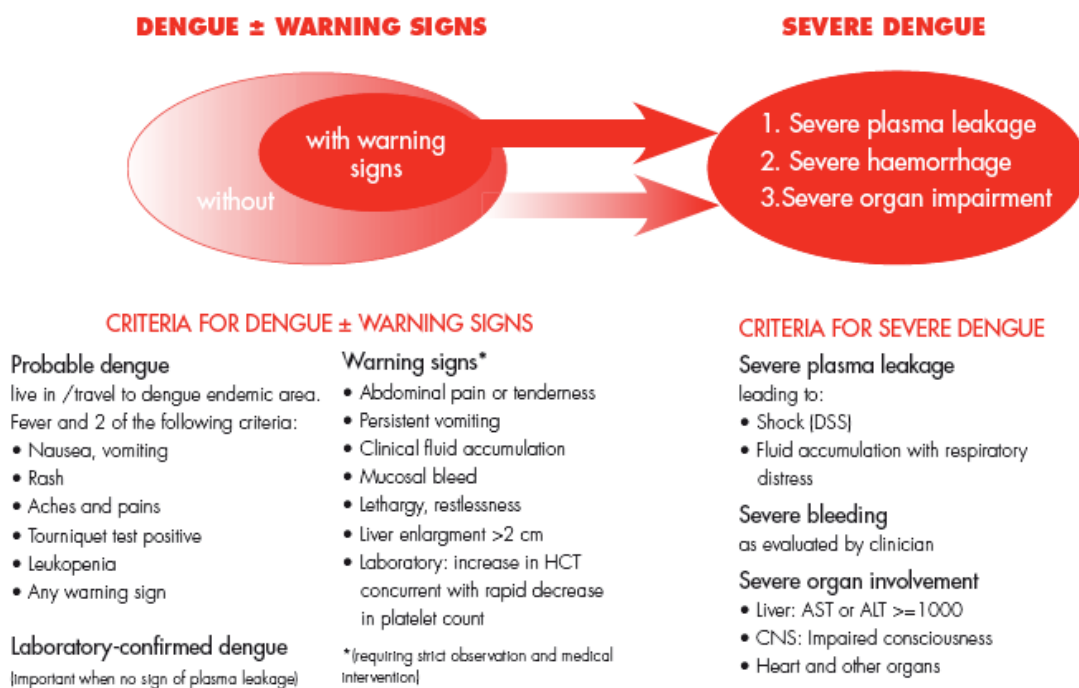
Quadro1: Classificação da Dengue pela OMS 1997.

<p>DENGUE CLASSICA</p>	<p>Todo caso suspeito, ou seja, febre com dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroorbital, rash, mialgia e artralgia. Podendo ter ou não leucopenia e plaquetopenia. Confirmação laboratorial, sendo que em epidemias a confirmação pode ser feita pelos critérios clínico-epidemiológicos.</p>
<p>FEBRE HEMORRÁGICA DA DENGUE</p>	<p>Casos confirmados, associados a todos os seguintes critérios: febre ou história recente de febre, trombocitopenia (< ou = 100.000/mm³), manifestação hemorrágica provocada ou espontânea, aumento da permeabilidade vascular evidenciado por elevação do hematócrito ou presença de derrame cavitário ou hipoproteinemia.</p>
<p>Grau I</p>	<p>Febre acompanhada dos sintomas inespecíficos, cuja única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva.</p>

Grau II	Além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros).
Grau III Síndrome do choque da Dengue	Colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação.
Grau IV Síndrome do Choque da Dengue	Choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

Fonte: Organização Mundial de Saúde 1997.

Figura 4: Classificação da Dengue de acordo com OMS 2009



Fonte: Organização Mundial de Saúde de 2009.

O início da doença é marcado por febre alta (39^o- 40^oC), súbita, durando entre dois a sete dias, associado à cefaleia, prostração, mialgia, artralgia e dor retroorbital. O exantema é maculo-papular, crânio-caudal, pruriginoso ou não, ocorre em cerca de 50% dos casos e surge em geral após a defervescência. Sintomas gástricos também podem estar presentes como náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. A maioria dos casos evolui de forma benigna com remissão dos sintomas. Entre o terceiro e o sétimo dia podem surgir os sinais de alarme, associados a quadros de maior gravidade (quadro 2). A assistência adequada nesse momento é crucial para combater a mortalidade por dengue (WHO 1997, 2009).

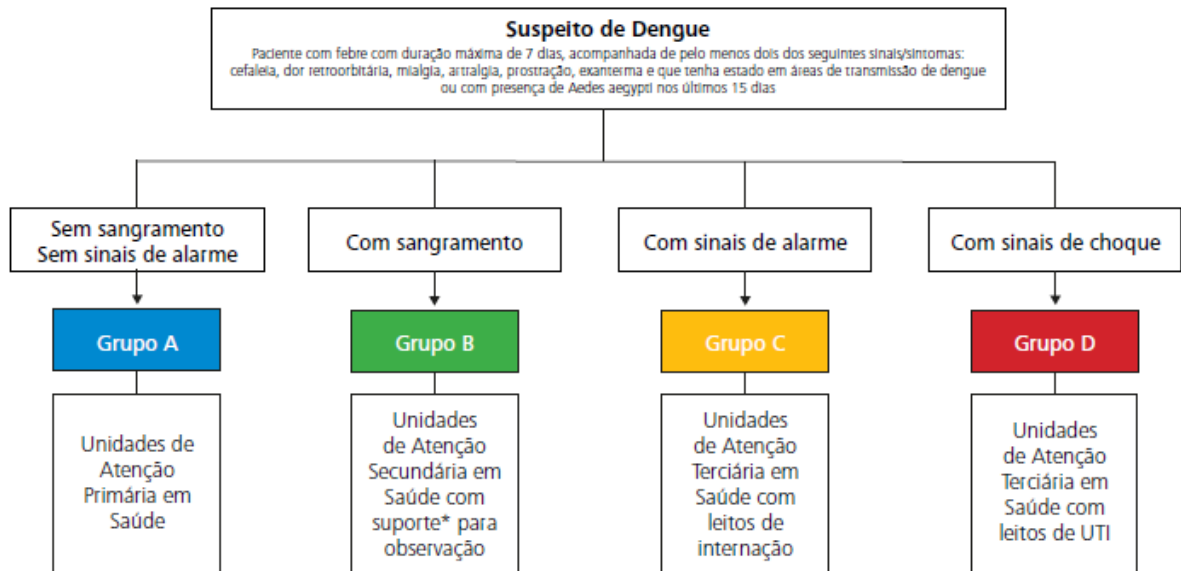
Diante da inespecificidade clínica é necessário estar atento ao diagnóstico diferencial. Entre as doenças mais frequentes estão enterovirose, hepatites virais, malária, febre amarela, leptospirose, rubéola, mononucleose, parvovirose, meningococemia e infecções bacterianas (WHO 1997, 2009). No Brasil a partir de 2014, com os surtos autóctones, torna-se importante o diagnóstico diferencial com outras duas arboviroses, zika e chikungunya, sendo muitas vezes difícil diferenciar apenas clinicamente já que são muito semelhantes, tornando necessários os exames específicos para diferenciá-las (KUNO, 2015).

Quadro 2: Sinais de Alarme da dengue.

Sinais de alarme da dengue
1. Dor abdominal intensa (referida ou à palpação)
2. Vômitos persistentes
3. Derrame cavitário
4. Hipotensão postural e/ou lipotímia
5. Hepatomegalia (>2cm abaixo do rebordo costal direito)
6. Sangramento de mucosa
7. Letargia e/ou irritabilidade
8. Aumento do hematócrito e queda de plaquetas

Fonte: Organização Mundial de Saúde de 2009

Figura 5: Fluxograma para estratificação do paciente com suspeita de dengue.



Fonte: Ministério da Saúde 2011.

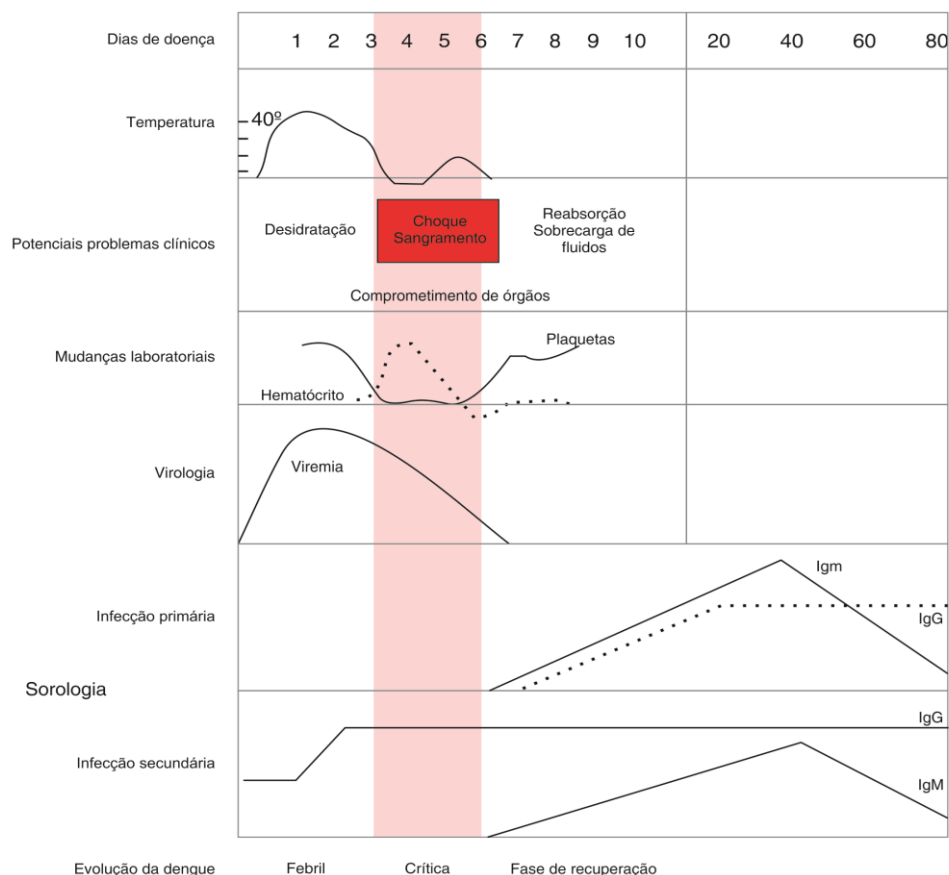
1.1.4 O Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é dividido entre o inespecífico que auxilia na abordagem clínica do paciente, principalmente por ser rápido e de fácil acesso, e no específico que define a etiologia da doença, porém não é imediato. O eritrograma pode evidenciar hemoconcentração, definida pela OMS como aumento de 20% do basal. No entanto como a maioria dos pacientes desconhece seu basal, foi estipulado como normal para mulheres acima de 15 anos hematócrito até 40% e para homens acima de 15 anos hematócrito até 45%, ou ainda avaliar a queda de 20% após hidratação venosa. O leucograma varia de acordo com a gravidade, podendo ser normal ou apresentar leucopenia, geralmente com linfocitose relativa e atipia linfocitária discreta. Em casos graves com choque pode ocorrer leucocitose com neutrofilia, semelhante ao que ocorre em infecções bacterianas. A plaquetopenia, definida como abaixo de $100\text{mil}/\text{mm}^3$, também está associada à gravidade. As aminotransferases podem oscilar entre normais, levemente aumentadas (50% dos casos), ou muito aumentadas em caso de lesão direta do hepatócito. A hipoalbuminemia está relacionada ao extravasamento vascular.

Exames de imagem são úteis para avaliar derrames cavitários, como raio x de tórax e ultrassonografia abdominal (WHO 1997, 2009).

Entre os exames específicos está o isolamento viral e a *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) que devem ser realizados nos quatro primeiros dias de doença. A pesquisa de antigenemia NS1 pelo teste rápido (imunocromatografia) ou pela técnica de ELISA (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) deve ser feita nos três primeiros dias, sendo o teste rápido mais útil em atendimentos de emergência, pela praticidade e rapidez no resultado, sobretudo na primoinfecção, quando é mais sensível (LIMA et al., 2010). Em relação ao diagnóstico sorológico, os anticorpos da classe IgM, associados à fase aguda da infecção, surgem após o sexto dia de doença, persistindo, em média, por três meses. Anticorpos da classe IgG, surgem a partir do oitavo dia e permanecem por anos (figura 6) (WHO 2009).

Figura 6: Evolução clínica e laboratorial da Dengue.



1.1.5 O Tratamento

Até o momento não há tratamento específico eficaz para a dengue. O suporte clínico é o grande alicerce para a estabilidade do paciente, dependendo, portanto, de hidratação venosa e oral, além de medicação sintomática adequada. A suspensão de outros medicamentos em uso regular também impacta na evolução da doença, como os anti-inflamatório não esteroide, corticoides e antepaquetários.

1.1.6 Prevenção

A prevenção ainda é o melhor caminho para vencer a doença, e o alvo principal é o vetor. O repelente tópico é uma opção individual como dietiltoluamida (DEET), icaridina, citronela entre outros (WEBB, HESS, 2016). Outras medidas consistem em evitar o surgimento de criadouros em domicílio e peridomicílio e o uso de larvicidas em depósitos d'água (CHOI et al., 2016).

A vacina para dengue recentemente foi liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), denominada CYD-TDV. Age contra os quatro sorotipos do vírus da dengue e tem eficácia estimada em 60% para dengue sintomática, 80% para hospitalização por dengue e 95,5% para dengue grave. A maior eficácia foi identificada em pacientes já expostos previamente à doença (VILLAR et al., 2015).

1.2 HIV/AIDS

1.2.1 O vírus

O vírus HIV (gênero *lentivirus*, família *retroviridae*) mede cerca de 120nm, é encapsulado e formado por diversas proteínas, entre elas a gp41 e gp120, responsáveis por interagir com a célula alvo e infectá-la, principalmente linfócitos T CD4 e macrófagos.

O HIV-1 é o mais virulento e se subdivide em grupos, sendo o "M" responsável por 98% das infecções, e os grupos "N", "O" e "P", mais raros e geralmente restritos a países em desenvolvimento. (SHARP et al., 2001). Ainda

dentro dos grupos há grande diversidade filogenética com subtipos e formas recombinantes. No Brasil predomina o subtipo B. O HIV-2 tem patogenicidade reduzida, além de maior controle imunológico da infecção quando comparado ao HIV-1, apresentando maior concentração na África Ocidental, onde se originou, e em alguns países em desenvolvimento como Moçambique, Angola e Brasil. Os subtipos A e B, do HIV-2 são mais prevalentes, mas há no mínimo outros seis isolados. (REVEES, DOMS, 2002).

1.2.2 A doença

Em grande parte dos pacientes a soroconversão do HIV é assintomática (MS, 2015), porém o restante pode apresentar sintomas que definem a Síndrome Retroviral Aguda, que em geral tem início após duas semanas da infecção. Os sintomas são inespecíficos, sendo os mais frequentes, febre, linfadenopatia, faringite, mialgia, cefaleia, dor ocular e exantema. Sintomas gastrointestinais também podem estar presentes, assim como outras manifestações neurológicas como meningite asséptica ou síndrome de *Guillan-Barré*. Essa fase é autolimitada, sendo comumente confundida com outras infecções agudas, retardando o diagnóstico. Após essa fase aguda é comum o paciente apresentar a linfadenopatia generalizada persistente que induz a investigação do vírus (RUTHERFORD et al., 1990; ROBB et al., 2016).

O período de latência clínica pode variar de três a dez anos, dependendo de fatores de virulência e do hospedeiro. Com a evolução da imunodepressão as doenças oportunistas definidoras de aids começam a prevalecer (POLK et al., 1987). Entre as mais frequentes estão tuberculose pulmonar atípica e/ou disseminada, pneumocistose, meningite criptocócica, neurotoxoplasmose, além das neoplasias definidoras de aids (MS, 2015). De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de 1993 os pacientes com aids são classificados conforme a manifestação clínica e o CD4 (quadro 3), sendo definidoras de aids as categorias C1, C2, C3, A3 e B3 (MS, 2004).

Quadro 3: Classificação de adultos com HIV/AIDS, 1993.

CD4 Categories	Clinical Categories		
	(A) Asymptomatic	(B) Symptomatic, Not A or C Conditions	(C) AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/mm ³ or CD4% < 14	A3	B3	C3

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 1993.

1.2.3 O diagnóstico

O diagnóstico de HIV pode ser feito por exames diferentes, dependendo da fase de infecção. O primeiro exame foi oficialmente liberado em 1985 o ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) de primeira geração, sendo pouco específico por detectar apenas o anticorpo da classe IgG, e apresenta janela de soroconversão de seis a oito semanas. O ensaio de segunda geração melhorou a sensibilidade e a especificidade, porém ainda detectando apenas IgG. A terceira geração evoluiu detectando os anticorpos das classes IgG e IgM, e reduzindo a janela de soroconversão para 25 dias (SAAH et al., 1987). O teste de quarta geração, atualmente usado na rotina de triagem, detecta além dos anticorpos específicos, o antígeno p24 e glicoproteínas gp41 e gp120/160, tendo mais de 99% de sensibilidade e especificidade, além de ter janela diagnóstica de 15 dias. No entanto, devido a diferenças biológicas e eventual retardo na produção de anticorpos específicos, por segurança recomenda-se que na prática clínica deva ser considerada uma janela imunológica de 30 - 90 dias (MS, 2015).

Para a definição de infecção pelo HIV, após o teste de triagem é necessário o teste confirmatório que pode ser por imunofluorescência indireta (IFI), *western blot* (WB) ou *immunoblot* (IB). Em infecções muito recentes, onde não é possível a

detecção do anticorpo, será necessário a realização do teste molecular (TM). Os testes rápidos são na maioria dispositivos de imunocromatografia, sendo realizados em 30 minutos fora do laboratório, facilitando, portanto, o acesso e diagnóstico do vírus. (SAAH et al., 1987; GRANATO et al., 2015).

1.2.4 O tratamento

Os principais objetivos do tratamento das pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) são a recuperação imunológica e supressão viral, reduzindo assim a morbimortalidade da infecção. Até o momento não há medicamentos capazes de erradicar a infecção, mas sim de minimizar os danos individuais e coletivos (MS 2014).

Nos primeiros meses de tratamento há o risco de piora iminente devido à síndrome da reconstituição imunológica, sendo mais grave para aqueles pacientes com CD4 abaixo de 100 cél/mm^3 . Ocorre reativação da resposta imune mediada por células T, podendo apresentar uma reação paradoxal, que é a resposta inflamatória exacerbada a uma infecção oportunista previa, mesmo já tratada e, portanto, sem identificação microbiológica. No entanto pode manifestar a doença oportunista mascarada devido à imunossupressão grave. (FURRER et al., 1999 apud DIBYENDU DE et al., 2011).

Ao longo dos anos a indicação para iniciar os antirretrovirais (ARVs) foi modificada. Inicialmente era restrita a pacientes com imunodepressão grave (presença de Infecção oportunista e/ou CD4 abaixo de 200 cél/mm^3). No entanto observou-se que quanto mais duradoura a replicação viral ativa, pior a resposta ao tratamento, e maior o risco de evolução de outras doenças não relacionadas à aids e envelhecimento precoce dos órgãos (SMART, 2008). Atualmente, o tratamento é oferecido a todas as PVHA, inclusive as assintomáticas, tanto para alcançar melhores respostas imunológicas, visando perspectiva de vida próxima à da população geral, como para reduzir as taxas de transmissão do vírus (MS, 2014). No Brasil o tratamento com a terapia combinada altamente eficaz (do inglês, *highly active antiretroviral therapy* ou HAART) é oferecido gratuitamente desde 1996 (Brazilian National Congress, 1996; LUZ et al., 2016). A exceção seria os chamados controladores de elite, que apresentam além do CD4 elevado, a carga viral

indetectável ou muito baixa, já tendo, portanto, risco menor de transmissão ou de doenças não relacionadas à aids (COHEN et al., 2016).

Na década de 90 o tratamento era feito com monoterapia, a zidovudina (AZT) em doses altas, apresentando inúmeros efeitos colaterais a curto e médio prazo. Com o advento da terapia combinada a eficácia melhorou, além de reduzir os efeitos colaterais. O esquema de primeira linha associa a classe de inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), representado pela lamivudina (3TC), a classe de análogo de nucleotídeo (ITRNt), sendo o tenofovir como escolhido no Brasil, e por fim o efavirenz (EFZ) da classe de inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN). Na contra-indicação desses, outros das mesmas classes podem ser usados, ou ainda, substituídos por de outra classe, como no caso do ITRNN pela classe de inibidores da protease (IP) com o lopinavir em co-formulação com ritonavir (GRINSZTEJN et al., 2013). Recentemente o dolutegravir (inibidor da integrase) foi aprovado no Brasil para esquema de primeira linha (MS, 2017).

A genotipagem pré-tratamento está indicada às gestante e pessoas infectadas por parceiros em uso de TARV. Na evidência de falha virológica, os esquemas de resgate são uma opção, dentre eles está o darunavir/ritonavir (IP), o raltegravir (inibidor da integrase), a etravirina (ITRNN), o maraviroque (antagonista de correceptores CCR5), além do enfuvirtida (inibidor de fusão) (DIAZ et al., 2010).

1.3 Coinfecção HIV/Dengue

A coinfecção com o HIV, com os vírus da hepatite B e C, de modo de transmissão semelhante, evidencia piora na evolução de ambas em relação aos casos de monoinfecção (WILLIAMS et al., 2004).

Também de prognóstico mais reservado é a associação com *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a causa mais frequente de morte em PVHA, e considerada, portanto, uma importante doença oportunista (IO) (PEAN et al., 2012). No caso da malária, além do aumento da parasitemia, há também o risco elevado de recaída da parasitose (BERG et al., 2014). A leishmaniose em PVHA pode se manifestar de

forma atípica, com maior parasitemia periférica e com maior dificuldade na detecção de anticorpos, retardando o diagnóstico sorológico (GUERRA et al., 2011). A reativação clínica da doença de Chagas é comum em pacientes imunodeprimidos pelo HIV, alterando a evolução natural da doença e levando a óbito o que normalmente seria uma doença crônica e controlada. (MAYER et al., 2007a). A infecção pelo *Sporothrix schenckii* é comum em pacientes com HIV sendo nessa população mais comum a manifestação disseminada e resistente ao tratamento padrão (FREITAS et al., 2012). Outro fungo, o *Paracoccidioides brasiliensis* que normalmente em adultos apresenta forma crônica e de lenta progressão, nos paciente com HIV também tende a se manifestar de forma disseminada e com evolução rápida. Demais parasitas como *Strongyloides stercoralis*, *Onchocerca volvulus*, são menos comuns, porém quando ocorrem apresentam evolução mais grave quando comparada à monoinfecção (MAYER et al., 2007b).

A associação com o vírus não patogênico da família *Flaviviridae*, o Vírus GB do tipo C (GBV-C) altera a evolução natural do HIV, tendendo à ausência de sintomas da retrovirose. Devido à presença da proteína não estrutural NS5 do GBV-C que em contato com o CD4 impede a replicação viral do HIV (WILLIAMS et al., 2004). O vírus da dengue também possui a NS5 capaz de inibir transitoriamente a replicação do HIV in vitro (STAPLETON et al., 2004).

Os poucos relatos da coinfeção HIV/Dengue sugerem evolução mais benigna da dengue quando comparado aos monoinfectados (SIONG et al., 2008) havendo também a hipótese de que pacientes com aids teriam o mesmo risco de evoluir com FHD comparado a pacientes imunocompetentes (MENDES et al., 2006). Em outro relato de caso sugere-se inclusive haver tendência à redução da carga viral do HIV durante o episódio de dengue (WATT et al., 2003). Em Singapura foi realizado um estudo retrospectivo com cinco pacientes internados com HIV/Dengue, em que todos apresentaram quadro inespecífico e sem gravidade, porém a amostra foi insuficiente para ser representativa (SIONG et al., 2008). Mais recentemente também se observou menor gravidade de dengue em 21 indivíduos coinfectados com aumento do correceptor CCR5 (TORRENTES-CARVALHO et al., 2016).

Há, portanto, poucos estudos sobre a coinfeção HIV/DENV, sendo possível apenas observar que as doenças apresentam semelhantes mecanismos imunopatogênicos, desencadeando resposta inflamatória com citocinas e outros

mediadores químicos. Por outro lado, há indícios de que o vírus da dengue tenha a capacidade de inibir transitoriamente a replicação viral do HIV, como foi evidenciado *in vitro* em relação à proteína NS5 (MCLINDEN et al., 2008). No entanto, há mais dúvidas que respostas no que concerne às características da coinfeção HIV/Dengue.

2. JUSTIFICATIVA

A alta prevalência de infecções pelos vírus da dengue e do HIV no Brasil justifica a ocorrência de casos de dengue em PVHA. No entanto, os aspectos clínicos e laboratoriais relacionados a esta coinfeção são pouco conhecidos e a literatura é pobre neste assunto. Torna-se necessário, portanto, o estudo mais detalhado, dos diversos aspectos da infecção por dengue em PVHA, para descrever eventuais alterações observadas no curso de uma ou de ambas. O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas apresenta os requisitos essenciais para o desenvolvimento deste estudo, pois é instituição de referência para o atendimento de ambas as infecções, propiciando melhores condições de análise clínica e laboratorial dos casos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever as manifestações clínicas e laboratoriais das infecções por dengue em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, no período de 2008 a 2014.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a prevalência da coinfeção HIV/Dengue no INI no período de Janeiro de 2008 a dezembro de 2014.

- Descrever as alterações de carga viral do HIV e da contagem de linfócitos CD4 nos pacientes antes e após a infecção pela dengue.
- Comparar a sensibilidade das definições de caso suspeito de dengue de acordo com as classificações da OMS de 1997 e 2009.
- Descrever os desfechos dos casos de coinfeção HIV/Dengue.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal de pacientes com infecção pelo HIV em acompanhamento no INI que apresentaram dengue no período de 2008 a 2014.

Descrição de série de casos.

4.2 Critérios de Elegibilidade

População do estudo: PVHA da coorte do INI e que apresentaram dengue no período de 2008 a 2014.

Critérios de inclusão: pacientes infectados pelo HIV com confirmação laboratorial de dengue através de teste rápido para pesquisa de antigenemia NS1, RT-PCR ou pesquisa de anticorpos da classe IgM pela técnica de ELISA.

Critério de Exclusão: ausência de informações no banco de dados ou prontuário eletrônico, sobre as manifestações clínicas da dengue.

4.3 Procedimentos

Foi utilizado como ferramenta de pesquisa das informações clínicas e laboratoriais inespecíficas, o banco de dados do Laboratório de DFA do INI e o prontuário eletrônico. Como fonte dos resultados laboratoriais específicos de Dengue, o banco de dados do Laboratório de Imunodiagnóstico e do Laboratório de *Flavivírus*, IOC, Fiocruz

As principais variáveis de interesse foram: manifestações clínicas, dados sócio demográficos, hematócrito, leucócitos, plaquetas, transaminases e comorbidades, presentes no *Case Report Form* do DFA (CRF-DFA) (apêndice 1) cujo teste de confiabilidade mostrou alta concordância entre observadores (DAUMAS et al, 2011). As orientações para preenchimento do CRF-DFA estão contidas no Manual de Instruções específico.

Foi considerada a contagem da carga viral do HIV e das células CD4 realizadas seis meses antes e seis meses depois da infecção aguda de dengue.

4.4 Definições

- Hemoconcentração: hematócrito $\geq 40\%$ para as mulheres e $\geq 45\%$ para os homens (MS, 2005).

- Extravasamento de plasma: presença de derrame cavitário, hipoalbuminemia ($<3,5\text{g/dL}$) ou hemoconcentração (WHO, 2009).

- Extravasamento grave de plasma: hemoconcentração, acompanhado de derrame cavitário associado ou não à alteração respiratória, e comprometimento circulatório definido por taquicardia, extremidades frias, enchimento capilar lentificado e pressão de pulso $<20\text{ mmHg}$ (WHO, 2009).

- Dor abdominal intensa definida como dor que não melhora com analgesia, ou seja, grau três no CRF-DFA.

- Vômitos persistentes: vômitos que não melhoram com medicação, graduado como três no CRF-DFA.

- Sangramento de mucosa: epistaxe e gengivorragia.

-Hepatomegalia: fígado palpável a dois centímetros abaixo do rebordo costal direito ou hepatimetria maior que 12 cm.

- Dengue clássica: casos com febre associado a pelo menos dois dos seguintes critérios cefaleia, dor retroorbital, exantema, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e leucopenia (WHO, 2009).

- Dengue clássica com sinais de alarme: dengue e ao menos um dos sinais de alarme (quadro 2).

- Dengue grave: pacientes com suspeita de dengue associado a pelo menos um dos seguintes critérios (WHO, 2009):

(I) extravasamento grave do plasma, levando a comprometimento circulatório e choque, este critério foi definido por hemoconcentração acompanhado derrame cavitário, associado ou não à alteração respiratória, e comprometimento circulatório definido por taquicardia, extremidades frias, enchimento capilar lentificado e pressão de pulso <20 mmHg,

(II) hemorragia grave foi considerada episódios de melena, metrorragia associada à hipotensão ou lipotímia, hematêmese, hemoptise ou hemorragia do sistema nervoso central,

(III) insuficiência grave de órgãos.

4.5 Aspectos Éticos

O estudo segue as “Diretrizes e normas que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos” (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde) e suas complementares. Toda a base de dados do laboratório de DFA foi obtida pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do Projeto aprovado no CEP sob o número 0026.0.009.000-07. O presente estudo foi aprovado sob número do CAAE: 50388615.9.0000.5262.

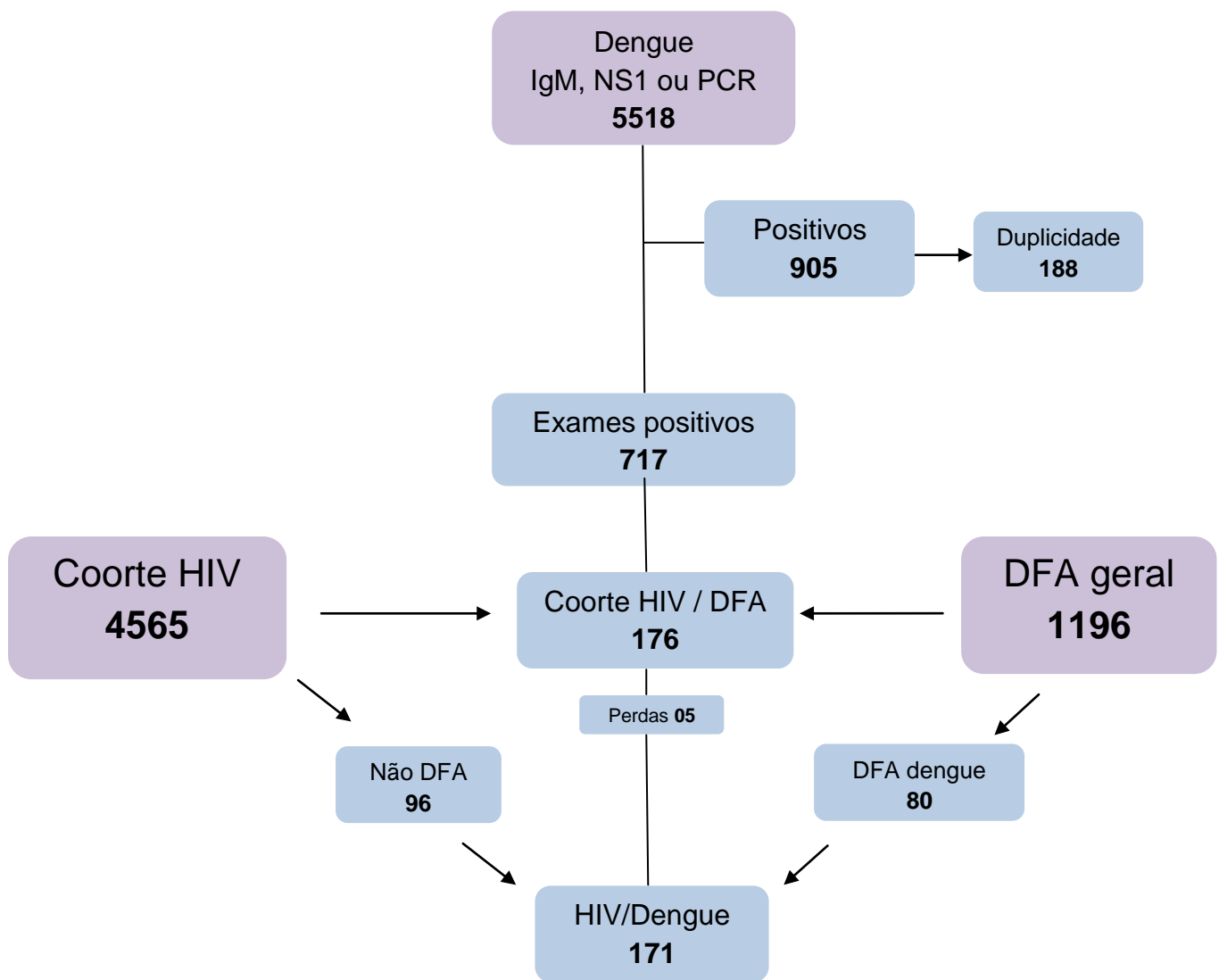
4.6 Análise Estatística

Foi feita análise descritiva das distribuições de frequências simples das variáveis categóricas e estimativas de tendência central e dispersão das variáveis contínuas. Para avaliar a hipótese de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. O teste de *Wilcoxon paired* para análise individual de determinadas variáveis. Para análise das variáveis categóricas preditoras foi utilizado o teste exato de Fisher ou qui-quadrado, conforme indicação. O nível de significância definido foi 5%. As análises estatísticas foram realizadas pelo R versão 3.1.3.

5. RESULTADOS

5.1 Registros Selecionados

O fluxograma 1 ilustra as etapas da seleção dos pacientes incluídos no estudo. De 5518 solicitações de exames para dengue no período de 2008 a 2014, 905 foram positivas, 188 foram excluídas por serem consideradas duplicidade de resultado, ou por apresentarem intervalo menor de 2 semanas; ou por positividade através de mais de um método diagnóstico. Desta seleção restaram 717 pacientes com diagnóstico laboratorial de dengue por um dos três exames referidos. Destes, 176 pacientes eram infectados pelo HIV e apresentavam quadro de dengue. Cinco foram excluídos por ausência de informações da infecção de dengue no prontuário eletrônico. Foram analisados 171 pacientes, 80 procedentes do banco de dados do DFA e 91 da coorte de HIV através da revisão do prontuário eletrônico.



Fluxograma 1: Elegibilidade dos pacientes a partir do banco de dados do DFA e da Coorte de HIV do INI.

5.2 Dados Demográficos

Do total de pacientes analisados, 64,3%(110/171) foram do sexo masculino, 56,7%(97/170) se autodeclararam como brancos e a mediana de idade foi de 40 anos (tabela1).

Tabela1: Análise das variáveis demográficas do estudo feito no período de 2008 a 2014, com pacientes coinfectados com HIV/Dengue no INI.

Variável	N (%)
Sexo	
masculino	110(64,3)
feminino	61(35,7)
Cor da pele	
branca	97(56,7)
preta	27(15,8)
parda	46(26,9)
Idade	40(33-47)
mediana(*IQR)	

*Intervalo interquartil

Dentre as dependências químicas e as comorbidades mais frequentes nos pacientes coinfectados estão o alcoolismo, tabagismo e hipertensão arterial (tabela 2).

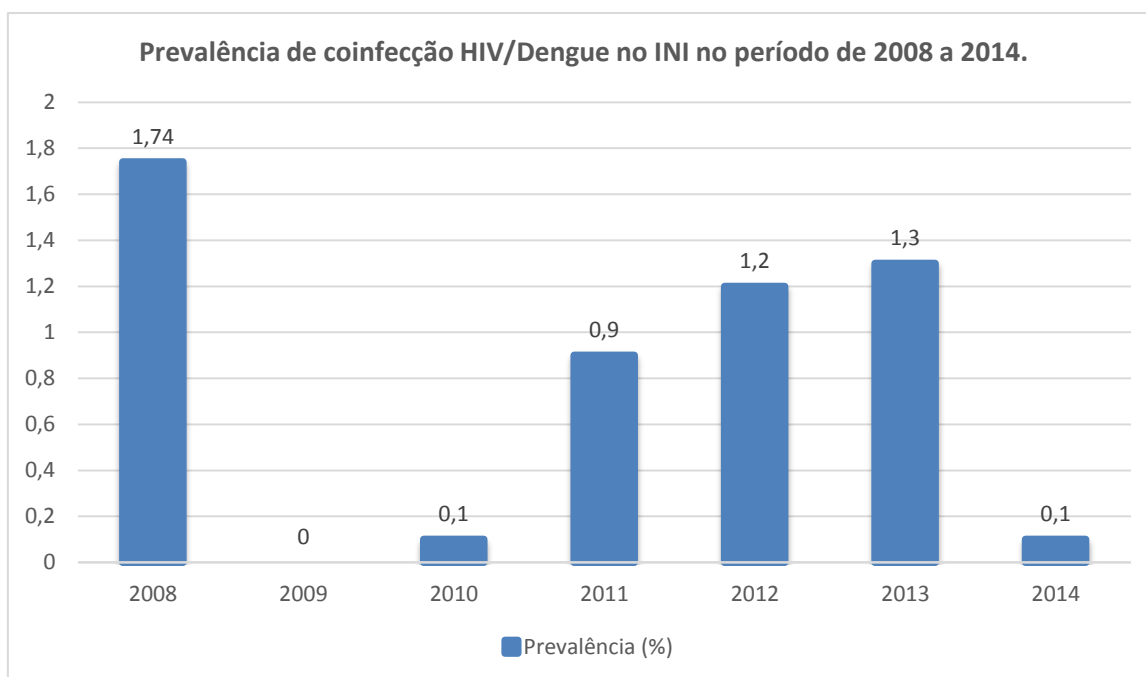
Tabela 2. Dependências químicas e comorbidades dos pacientes coinfectados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI, no momento do diagnóstico de Dengue.

Variável	N (%)
Alcoolismo	50 (29,2)
Tabagismo	50 (29,2)
Hipertensão Arterial	27 (15,8)
Rinite	18 (10,5)
Drogas ilícitas	16(9,4)
Diabetes Mellitus	11 (6,4)
Asma Brônquica	10 (5,8)
DPOC	06 (3,5)
Anemia Falciforme	01 (0,6)

5.3 Prevalência de Coinfecção HIV/Dengue no INI

Foram analisados 171 pacientes com coinfecção HIV/Dengue. A prevalência dessa coinfecção no INI no período de 2008 a 2014 foi de 3,74% e está estratificada anualmente no gráfico 1.

Gráfico 1. Prevalência de coinfecção HIV/Dengue no INI no período de 2008 a 2014.



5.4 Descrição Clínica

A frequência dos principais sintomas apresentados pelos pacientes com HIV/Dengue está apresentada na tabela 3. Observa-se que a febre está presente em 94,2% dos pacientes, seguido de mialgia, prostração, cefaleia, artralgia, dor retroorbital e anorexia, sintomas que completam o quadro clínico clássico de dengue.

Tabela 3. Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes coinfetados com HIV/Dengue, analisados durante o quadro febril no período de 2008 a 2014, no INI.

Sinais/sintomas	N(%)
Febre	161(94,2)
Mialgia	138(80,7)
Prostração	125(73,1)
Cefaleia	117(68,4)
Artralgia	96(56,1)
Dor retrorbital	89(52)
Anorexia	89(52)
Exantema	82(48)
Lombalgia	80(46,8)
Náuseas/vômitos	78(45,6)
Alteração paladar	65(38)
Diarreia	56(32,7)
Dor abdominal	47(27,5)
Prurido	44(25,7)
Lipotímia	41(24)
Fotofobia	38(22,2)
Extravasamento de plasma	37(21,6)
Tosse	36(21,1)
Hiperemia conjuntival	32(18,7)
Hemorragia	26(15,2)
Odinofagia	18(10,5)
Adenomegalia	17(9,9)
Hepatomegalia	16(9,4)
Petéquias	15(8,8)
Dispneia	15(8,8)
Icterícia	10(5,9)
Púrpuras	2(1,2)
Ascite	2(1,2)
Extravasamento grave de plasma	1(0,6)

5.5 Dados Laboratoriais

Leucopenia estava presente em 58.5%(100) dos pacientes, sendo a mediana de leucócitos $3800/\text{mm}^3$. Houve plaquetopenia em 20.5%(35) dos analisados, com valor mínimo de $7\text{mil}/\text{mm}^3$ e mediana de $150\text{ mil}/\text{mm}^3$. A mediana para hematócrito foi de 39.6%, com valor máximo de 54%, sendo que 14.7%(25) dos indivíduos apresentaram hemoconcentração.

Tabela 4. Exames laboratoriais inespecíficos dos pacientes infectados pelo HIV durante o quadro de dengue, no período de 2008 a 2014 no INI.

Exame	N(IQR)
Leucócitos $\times 10^3/\text{mm}^3$	
Mediana	3.8 (2.9-5.7)
(Mín-máx)	(0.9-19.7)
Linfócitos %	
Mediana	35.5 (27-49.2)
(Mín-máx)	(5-80)
Monocitos %	
Mediana	9.5(5-12)
(Mín-máx)	(1-41)
Plaquetas $\times 10^3/\text{mm}^3$	
Mediana	150 (108.5-192)
(Mín-máx)	(7-733)
Hematócrito %	
Mediana	39.6 (36.6-42.7)
(Mín-máx)	(15.5-54)
Hemoglobina g/dL	
Mediana	13.7 (12.7-14.7)
(Mín-máx)	(9.4-20.1)
TGO/AST U/L	
Mediana	42 (30.5-72)
(Mín-máx)	(13-332)
TGP/ ALT U/L	
Mediana	53 (37-79.2)
(Mín-máx)	(22-274)
Albumina g/dl	
Mediana	3.7 (3.6-4)
(Mín-máx)	(2.6-4.6)

Creatinina mg/dl	
Mediana	1.0 (0.8-1.1)
(Mín-máx)	(0.1-5.3)
Ureia mg/dl	
Mediana	25 (19-32.7)
(Mín-máx)	(9-71)

* intervalo interquantil

A análise do CD4 e da carga viral foi feita seis meses antes e seis meses após o quadro de dengue. A mediana de CD4 antes da dengue foi de 613 células/mm³ e a mediana de carga viral foi de 49 cópias/mm³. Houve diferença significativa da carga viral antes e depois da dengue, com *p-valor* = 0.035. Dos pacientes analisados 18 (15.4%) apresentaram aumento da carga viral, 43 (36.8%) apresentaram redução e não houve diferença para 56 (47.9%) dos pacientes.

Tabela 5. Exames laboratoriais específicos que determinam imunidade dos pacientes com HIV. Feita análise comparativa de seis meses antes e seis meses depois do quadro de dengue, nos pacientes coinfectados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI.

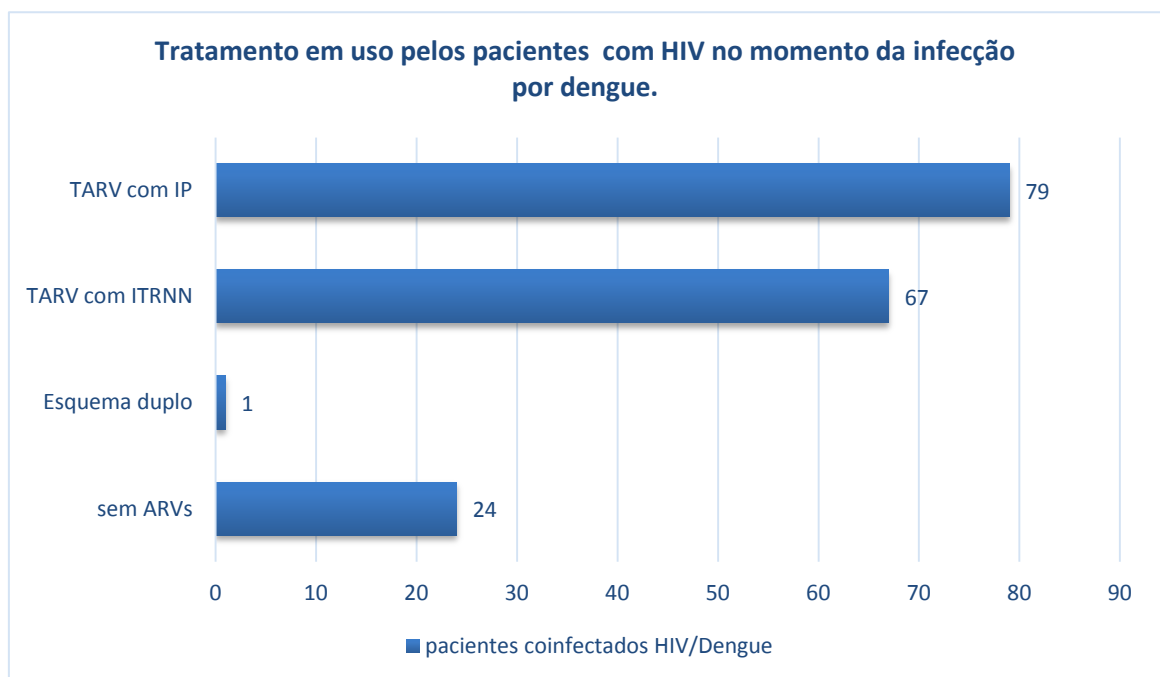
Variável	N	180 dias antes	180 dias depois	p-valor
CD4 células/mm ³				
Mediana (IQR*)	123	613 (401.5 – 812.5)	597(371.5 – 786)	0.976
(Mín-máx)		(12-1904)	(25-1533)	
CD4 (%)				
Mediana (IQR*)	103	28,4(21 – 34,9)	29(21,6 – 35,2)	0.292
(Mín-máx)		(2,9-50,8)	(2,6-48)	
CV cópias/mm ³				
Mediana (IQR*)	117	49(49 – 100)	49(40 – 208)	0.035
Mín-máx)		(23-399.700)	(19-445.600)	
CV log				
Mediana (IQR*)	123	2.8 (2.6 – 2.9)	2.8(2.6 – 2.9)	0.405
(Mín-máx)		(1,08-3,28)	(1,4-3,1)	

* Intervalo interquantil

5.6 Terapia Antirretroviral

A média de tempo de diagnóstico de HIV no momento da infecção por dengue foi de 8.39 anos, sendo o tempo mínimo e máximo respectivamente 0,3 e 26,4 anos. Apenas 24 (14%) não faziam tratamento específico para aids, 79 (46,2%) faziam uso de TARV com IP presente no esquema, 67 (39,2%) faziam uso de ITRNN e 1(0,6%) estava em uso de terapia dupla.

Gráfico 2. Tratamento em uso pelos pacientes com HIV no momento da infecção por dengue.



Foi feita a classificação de HIV/AIDS conforme o modelo CDC/1993, considerando com aids os pacientes com $CD4 < 200 \text{ cél/mm}^3$ ou doença definidora de aids (apêndice 3). Nesse estudo 50% (76/152) foram considerados com aids e 9.9%(15/152) apresentaram $CD4 < 200 \text{ cél/mm}^3$ (tabela 6).

Tabela 6. Classificação baseada na apresentação clínica e CD4 de 152 pacientes coinfectados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI.

CD4 cél/mm³	A N(%)	B N(%)	C N(%)	Total N(%)
(1) >500	36(23.7)	17(11.2)	35(23.0)	88(57.9)
(2) 200-500	15(9.9)	8(5.3)	26(17.1)	49(32.2)
(3) <200	3(2.0)	0(0.0)	12(7.9)	15(9.9)
Total	54(35.5)	25(16.4)	73(48.0)	152(100)

5.7 Classificações OMS

A sensibilidade da classificação da OMS de 1997 para definição de casos suspeitos de dengue foi de 78% (0.71, 0.84), apresentando 21.6%(37) de casos considerados sem dengue. A classificação da OMS de 2009 apresentou sensibilidade de 87%(0.81, 0.91), com apenas 13.5%(23) dos casos classificados sem dengue (tabela 7).

Na classificação mais antiga, 0.7%(01) dos pacientes foi considerado grave, classificado como FHD, enquanto na classificação atual, 30.9%(53) foram classificados como dengue com sinais de alarme e 2.9%(5) dos pacientes foram definidos como dengue grave. A comparação entre as classificações está apresentada na tabela 8.

Tabela 7. Classificação dos pacientes coinfectados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI, de acordo com classificação de dengue da OMS de 1997 e 2009.

Classificação	N(%)
WHO 1997	
Sem dengue	37(21.6)
Dengue clássica	133(77.8)
FHD	1(0.6)
SCD	0(0)
WHO 2009	
Sem dengue	23(13.5)
DengueClássica	86(50.2)
Dengue com SA	53(30.9)
Dengue Grave	5(2.9)
SI*	4(2.3)

*sem informação

Tabela 8. Comparação entre as classificações de dengue de acordo com a OMS de 1997 e 2009, nos pacientes coinfectados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI.

Classificação 2009	Classificação 1997				Total
	Sem Dengue	DC	FHD	SCD	
Sem Dengue	23	0	0	0	23
Dengue Sem SA	8	78	0	0	86
Dengue Com SA	5	48	0	0	53
Dengue Grave	0	4	1	0	5
SI *	1	3	0	0	4
Total	37	133	1	0	171

* Sem informação

Todos os pacientes classificados como dengue grave (WHO, 2009) apresentaram hemorragia grave e apenas um apresentou extravasamento grave de plasma. Quatro desses pacientes também apresentaram plaquetopenia grave (tabela 9). Apenas um apresentava CD4 < 200 células/mm³ seis meses antes da infecção de dengue, três apresentavam carga viral indetectável e dois não apresentavam valor de CV disponível no período.

Todos fizeram reposição volêmica durante o atendimento, quatro com evidência de hipotensão postural.

Somente o paciente número dois (tabela 9) foi internado, por apresentar dor abdominal intensa, hemorragia grave e plaquetopenia grave.

Tabela 9: Pacientes coinfetados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI classificados como dengue grave (WHO 2009).

Paciente	Ht* (%)	Hemorragia Grave	Extravasamento Grave de Plasma	Plaq**(x10 ³)
1	47.8	sim	não	45
2	35.7	sim	não	23
3	38.6	sim	não	56
4	41.4	sim	não	144
5	54	sim	sim	07

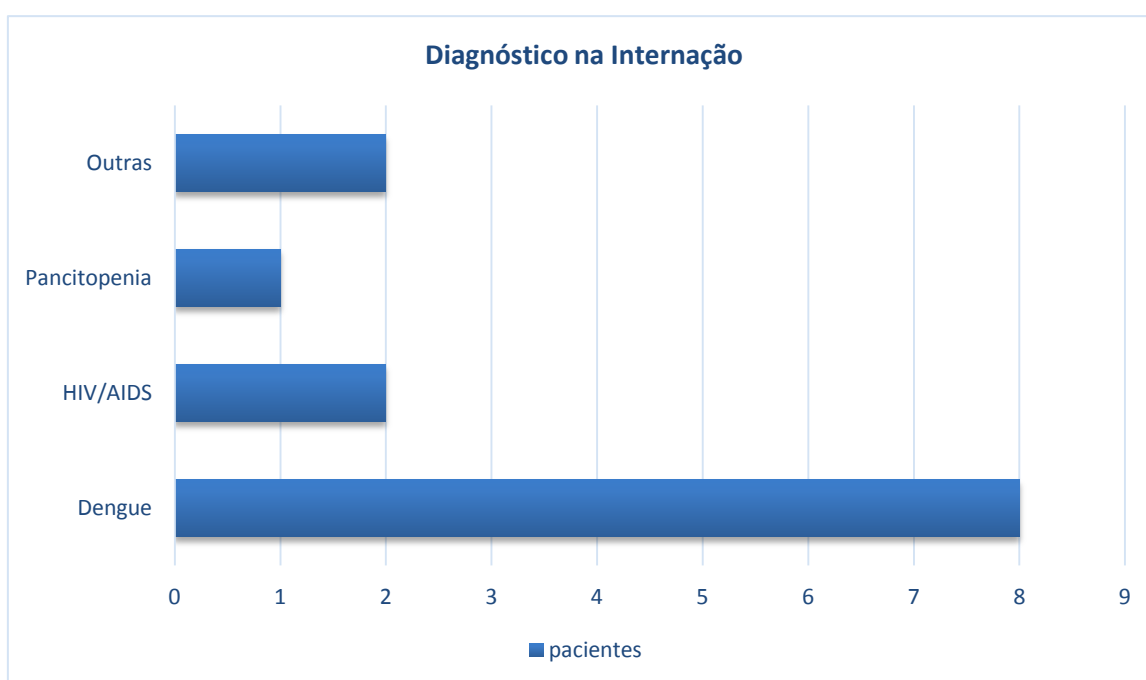
*Hematócrito **Plaquetas

5.8 Desfechos Clínicos

No período de um mês após o atendimento dos pacientes pela infecção de dengue houve 13 (7,6%) internações hospitalares, das quais 10 foram no mesmo dia de atendimento e três no período de 10 dias. Não houve óbito no período de um mês após o primeiro atendimento. (gráfico 3).

A infecção por dengue estava entre as hipóteses diagnósticas citadas na evolução clínica no momento da internação de 11 pacientes (tabela 10).

Gráfico 3: Diagnóstico principal dos pacientes no momento da internação no INI, no período de um mês após suspeita de dengue.



Fonte: próprio autor

Os principais motivos para internação foram: dor abdominal (6), hipotensão postural (8), hemorragia grave (1), plaquetopenia grave (6).

Dor abdominal intensa foi o principal sintoma em seis dos pacientes internados. Foi feita reposição volêmica em todos os pacientes, porém apenas oito apresentaram hipotensão postural no primeiro atendimento. Imunossupressão grave com $CD4 < 200 \text{ células/mm}^3$ estava presente em três pacientes internados.

Tabela 10: Pacientes coinfetados com HIV/Dengue, no período de 2008 a 2014 no INI e internados no período de um mês após o primeiro atendimento do quadro de dengue.

Paciente	Ht* (%)	Plaq**(x10 ³)	Hipótese Diagnóstica
1	49.1	40	dengue
2	37.5	422	gastroenterite
3	35.7	23	dengue
4	34.4	30	dengue
5	39.4	100	dengue
6	34.4	75	dengue /IOs***
7	43.9	20	dengue / apendicite
8	41.5	31	dengue
9	39.9	220	dengue
10	44.5	137	dengue
11	40.3	90	Sem informação
12	30.3	53	dengue/ pancitopenia
13	30.3	107	IOs
Média	38.5	103	-

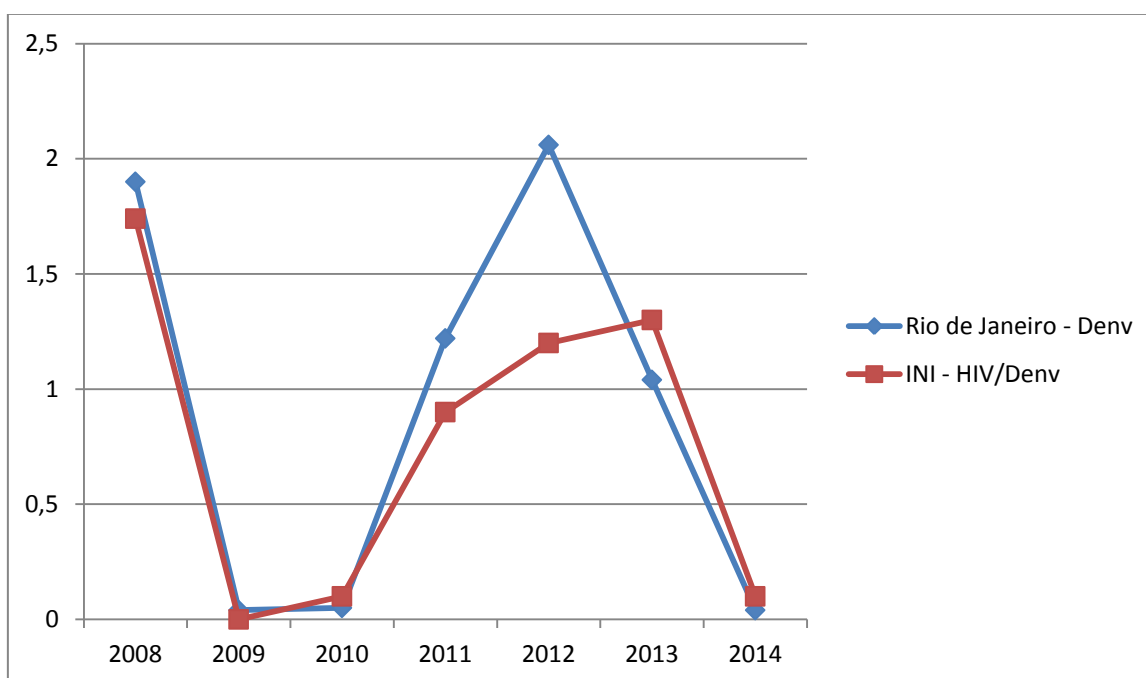
*Hematócrito **Plaquetas *** Infecções Oportunistas

6 DISCUSSÃO

Este estudo descreve a maior serie de casos da literatura sobre manifestações clínicas e laboratoriais de dengue em pacientes com HIV, analisando 171 pacientes acompanhados no INI no período de 2008 a 2014.

A prevalência de pacientes com dengue na coorte de HIV no INI no período estudado foi de 3,74%, e de acordo com estimativas da vigilância do Rio de Janeiro (SMS, 2015) os casos ocorreram em proporção semelhante às epidemias municipais (gráfico 4).

Gráfico 4: Comparação de prevalência estimada de dengue no município do Rio de Janeiro com a prevalência de pacientes com coinfeção HIV/Dengue no INI, no período de 2008 a 2014.



A frequência das manifestações clínicas parece menor em pacientes com HIV/Dengue. Um estudo realizado com 69 pacientes com dengue sem HIV no período de 2005 a 2008, no Rio de Janeiro (DAUMAS et al., 2013) demonstrou predomínio de febre, prostração, mialgia e cefaleia, assim como nesse estudo, sugerindo que, independente da associação com o HIV, esses são as queixas mais frequentes dos pacientes que procuram atendimento médico por dengue no INI

(quadro 4). No entanto, nos pacientes coinfectedados pelo HIV as manifestações parecem ser mais brandas, a febre que é o principal sintoma da dengue, por exemplo, está presente em 94.2% dos coinfectedados, enquanto nos pacientes sem HIV está 100% presente. Outro exemplo é a lombalgia que aparece em menos da metade dos pacientes, enquanto nos pacientes sem HIV a dor em região lombar ocorre em quase 90%.

Em ambos os estudos a maioria dos pacientes foi do sexo masculino, sendo 65.2% no estudo de Daumas (2013) e 64.3% no atual estudo. A mediana de idade também foi semelhante 31 e 40 respectivamente, provavelmente refletindo o perfil dos pacientes atendidos na instituição.

Em relação aos exames laboratoriais inespecíficos não houve diferença entre os dois estudos. Porém observamos que apenas 14.7% dos pacientes coinfectedados apresentaram hemoconcentração. Levando-se em consideração que pacientes com HIV apresentam valores de hematócrito mais baixos que a população geral e por se tratar de um estudo transversal com análise de um único valor e não análise comparativa entre dois valores, a frequência de hemoconcentração pode ter sido subestimada. Como exemplo, dentre os pacientes internados, oito apresentavam valores abaixo de 40%, porém em análise comparativa apresentaram queda de 20% após hidratação venosa.

Quadro 4: Frequência de manifestações clínicas no grupo de pacientes com dengue sem HIV no estudo Daumas et al (2013) e no grupo de pacientes com infecção HIV/Dengue do presente estudo.

Variável	Daumas et al, 2013 Dengue %(N 69)	Estudo Atual HIV/Dengue %(N171)
Febre	100	94.2
Prostração	98.6	73.1
Mialgia	92.8	80.7
Cefaleia	87	68.4

Lombalgia	85.5	46.8
Anorexia	79.9	52
Exantema	71.6	48
Dor retroorbital	71	52
Alteração do paladar	70.1	38
Artralgia	63.8	56.1
Hiperemia conjuntival	55.9	18.7
Diarreia	36.2	32.7
Prurido	31.3	25.7
Dor abdominal	30.4	27.5
Sangramento	17.4	15.2

Em 2016 um estudo com 21 pacientes coinfectados HIV/Dengue (TORRENTES-CARVALHO et al., 2016) mostrou presença de hemorragia em apenas 01(4.3%) paciente. No atual estudo esse número foi maior, evidenciando 26(15.2%) casos de hemorragia, com 05 (2.9%) de hemorragia grave. Além disso, 13 (7.6%) pacientes foram internados com necessidade de suporte clínico imediato, apresentando principalmente dor abdominal intensa e hipotensão grave. Portanto é fundamental o monitoramento e acompanhamento dos pacientes, devido ao risco de sangramento espontâneo e evolução para dengue grave.

Das comorbidades e dependências químicas descritas na tabela 2, apenas a hipertensão arterial, presente em quase metade (44%) dos pacientes classificados como dengue com sinais de alarme, mostrou associação com gravidade (*p*-valor <0.001).

Não houve diferença significativa quanto ao CD4 antes e após infecção de dengue, mas foi observado pacientes com valores muito baixos (< 50 cél/mm³). A

contagem de CD4 nos pacientes com manifestações clínicas de dengue variou de 12 a 1904 células/mm³. Apesar de 50% dos pacientes serem classificados com aids, observou-se que 86% estavam em uso de TARV, mantendo CD4 elevado com carga viral indetectável. A hipótese principal é que no momento da infecção com dengue a maioria dos pacientes estava estável do ponto de vista imunológico, apresentando reação inflamatória adequada, dificultando qualquer interpretação do papel do HIV na resposta inflamatória ao vírus da dengue.

Em relação à carga viral do HIV, foi demonstrada diferença significativa a nível de 5%, quando comparada de forma individual, seis meses antes e seis meses depois do episódio de dengue. Em 36.8% (43) dos casos houve redução da carga viral conforme já demonstrado na literatura (WATT et al., 2003). No entanto, em 15.4% (18) houve aumento da carga viral e em 47.9% (56) não houve diferença após o episódio de dengue. Nota-se que há impacto do vírus da dengue sobre a infecção pelo HIV, mas é difícil ainda definir o quanto modifica a evolução da aids e a resposta inflamatória de ambas as doenças.

A sensibilidade para definição de casos suspeitos da classificação da OMS de 2009 mostrou-se superior em relação à classificação de 1997, 87% e 78% respectivamente. Na primeira, 21.6%(37) dos pacientes não estariam classificados com dengue, comparado a apenas 13.5% (23) na classificação de 2009. Além disso, na classificação antiga 99,3%(133) dos pacientes apresentaram dengue clássica e apenas 0,7%(1) apresentou FHD. Na atual classificação 30.9%(53) foi classificado como dengue com sinais de alarme e 2,9%(5) dos pacientes foram definidos como dengue grave. A contribuição da nova classificação da OMS para a prática clínica é a melhor atenção dedicada aos pacientes com HIV, que inicialmente apresentam clínica branda, mas podem evoluir para dengue grave, necessitando inclusive de internação para suporte clínico.

Essa comparação da classificação da OMS foi feita pela primeira vez em pacientes coinfectados com HIV/Dengue, e os resultados corroboram com estudos de pacientes com dengue sem HIV (GAN et al., 2013; BARNIOL et al., 2011). Gan et al. (2013) constatou, em estudo realizado com 1278 pacientes com dengue em Singapura no período de 2004 a 2007, que os critérios clínicos para suspeição de dengue de acordo com a OMS de 1997 perdem 7.5% de diagnóstico confirmados

em laboratório, e apenas 0.7% de acordo com a OMS de 2009. É importante alertar os profissionais da saúde para a abordagem desse perfil de pacientes, já que um terço dos casos apresenta dengue com sinais de alarme, ou seja, são potencialmente graves.

Em 2011 foi realizado um estudo multicentrico com 18 países para comparação das classificações da OMS em pacientes com dengue (BARNIOL et al.,2011). Novamente a revisão (OMS 2009) mostrou-se mais eficaz facilitando a vigilância clínica. De acordo com a OMS de 1997 12.5% dos pacientes não seriam classificados clinicamente com dengue, a despeito da confirmação laboratorial, e na revisão de 2009 apenas 3.1% não seriam classificados com dengue. Dos pacientes classificados como dengue grave pela revisão de 2009, 32,1% não seriam classificados no sistema de 1997, mostrando que houve melhora também na identificação de casos graves.

O aumento da sensibilidade da classificação de casos com dengue da OMS de 2009 sem dúvida melhora a vigilância e auxilia na conduta clínica adequada (BARNIOL et al.,2011). Saber que o novo sistema é similar para pacientes com HIV/Dengue otimiza a triagem e a gestão de casos, preparando os serviços para o fluxo de atendimento.

Limitações do estudo: a elegibilidade dos pacientes pode ter sofrido viés de seleção por não ter sido avaliado o pareamento sorológico, portanto, excluído eventuais casos. A análise dos anticorpos IgM não foi pareada, porém foi confirmada suspeição clínica na vigência de altos títulos do marcador de doença aguda.

As informações dos pacientes provenientes dos ambulatórios de HIV sofreram limitações inerentes a dados secundários, não permitindo controle na qualidade dos dados coletados.

Apesar do CRF-DFA não conter variáveis específicas de disfunção orgânica, podendo subestimar a classificação quanto à gravidade, outros parâmetros permitiram detectar a gravidade dos casos como o uso de hidratação venosa e a internação hospitalar.

Sabemos que o intervalo de avaliação da carga viral do HIV e do CD4 foi muito longo, comprometendo a avaliação da alteração evolutiva do HIV pelo vírus da dengue.

Esse é um estudo exploratório para caracterização clínico-laboratorial de dengue em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV. Para qualquer inferência em relação à gravidade e proteção do HIV na infecção pelo vírus da dengue será necessário um estudo longitudinal.

Como perspectiva objetivamos ampliar o recrutamento de pacientes com dengue e fazer uma análise prospectiva que permita a comparação entre pacientes com e sem HIV. Dessa forma será possível monitorar o CD4 e a CV dos pacientes com HIV na vigência da infecção por dengue. Além disso, demonstrar melhor os casos potencialmente graves, facilitando o atendimento clínico e a intervenção para melhorar o desfecho clínico desse grupo de pacientes.

7. CONCLUSÕES

- Esta foi a maior serie de casos da literatura sobre manifestações clínicas e laboratoriais de dengue em pacientes com HIV, analisando 171 pacientes acompanhados no INI no período de 2008 a 2014.
- A prevalência de pacientes com diagnóstico laboratorial de coinfeção HIV/Dengue no INI no período de 2008 a 2014 foi de 3,74%.
- A frequência dos sintomas de dengue foi menor nos pacientes previamente infectados pelo HIV, quando comparado ao padrão da literatura. E a febre não estava presente em todos os pacientes.
- Não houve diferença quanto à manifestação laboratorial inespecífica comparado ao padrão da literatura para pacientes com dengue sem HIV.

- Não houve diferença significativa na contagem de CD4 antes e depois do episódio de dengue. Pacientes com valores de CD4 <200 cél/mm³ podem manifestar sintomas de dengue.
- Houve diferença significativa da carga viral antes e depois do episódio de dengue, com redução em 36.8% dos pacientes conforme já citado na literatura.
- O aumento da sensibilidade da classificação da OMS de 2009 em relação à de 1997 contribuiu para melhorar a vigilância clínica dos pacientes coinfetados.
- Apesar de manifestarem menos sintomas, um terço dos pacientes coinfetados foi classificado pela OMS de 2009 como dengue com sinais de alarme, ou seja, potencialmente graves, e 05 (2.9%) foram classificados como dengue grave.
- Houve internação de 13 (7.6%) pacientes, evidenciando mais uma vez a possibilidade de evolução grave nesse grupo de pacientes.

8. SUGESTÕES

- Aprimorar a vigilância clínica nos pacientes coinfetados HIV/Dengue.
- Investir em mais estudos sobre essa coinfeção, principalmente de forma prospectiva para melhorar a precisão das análises e reduzir as limitações do estudo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNIOL, J. et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC infectious diseases*, v. 11, n. 1, p. 106, 2011.

BERG, A. et al. Increased Severity and Mortality in Adults Co-Infected with Malaria and HIV in Maputo, Mozambique: A Prospective Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, v. 9, n. 2, p. e88257, 5 fev. 2014.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 7 abr. 2013.

Brazilian National Congress. Law N 9.313 1996. [cited 2015 April 15]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.html

CALADO, D. C.; NAVARRO-SILVA, M. A. Influência da temperatura sobre a longevidade, fecundidade e atividade hematofágica de *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse, 1894 (Diptera, Culicidae) sob condições de laboratório. *Revista Brasileira de Entomologia*, v. 46, n. 1, p. 93–98, 2002.

CDC 1993. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> Acesso em: mar, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Revision of the surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, [S.l.], v. 36, Suppl. 1S, p. 1S-15S, 1987.

CHAMBERS TJ. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annual Review of Microbiology*. V. 44. P.649-88. 1990.

CHOI, D. B. et al. Effect of Spatial Repellent Exposure on Dengue Vector Attraction to Oviposition Sites. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 7, p. e0004850, 18 jul. 2016.

COHEN, M. S. et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 9, p. 830–839, set. 2016.

DAUMAS, R. P. et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC infectious diseases*, v. 13, n. 1, p. 77, 2013.

DIAZ, R. S. et al. HIV-1 resistance testing influences treatment decision-making. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n. 5, p. 489–494, 2010.

DIBYENDU DE, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-TB coinfecting patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 15, n. 6, p. 553–559, 2011.

FONSECA L.B.A, FONSECA S.N.S. Dengue virus infections. *Current opinion in pediatrics*. 14(1), p. 67-71, fev, 2002.

FREITAS, D. F. S. et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Medical Mycology*, v. 50, n. 2, p. 170–178, fev. 2012.

FURRER H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in aids patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med*. V.106, n 3, p. 371-2, 1999.

GAN, V. C. et al. Implications of Discordance in World Health Organization 1997 and 2009 Dengue Classifications in Adult Dengue. *PLoS ONE*, v. 8, n. 4, p. e60946, 1 abr. 2013.

GILBERT, M. T. P. et al. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 47, p. 18566–18570, 2007.

GRINSZTEJN, B. et al. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. *PLoS ONE*, v. 8, n. 4, p. e59768, 5 abr. 2013.

GUERRA, J. A. O. et al. American Tegumentary Leishmaniasis and HIV-AIDS Association in a Tertiary Care Center in the Brazilian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, n. 3, p. 524–527, 1 set. 2011.

HALSTEAD S.B. Dengue and Hemorrhagic Fevers of Southeast Asia. *Yale Journal of Biology and Medicine*. V. 37. Jun, 1965.

HALSTEAD, S. B. Dengue: The Syndromic Basis to Pathogenesis Research. Inutility of the 2009 WHO Case Definition. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 88, n. 2, p. 212–215, 6 fev. 2013.

HALSTEAD, S. B.; COHEN, S. N. Dengue Hemorrhagic Fever at 60 Years: Early Evolution of Concepts of Causation and Treatment. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 79, n. 3, p. 281–291, set. 2015

HENCHAL E.A, PUTNAK J.R. The dengue viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, v.3 n. 4, p. 376-396, oct.1990.

HIRSCH V.M et al. An Africa primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*. V. 339(6223). P. 389-92. Jun, 1989.

HUET T. et al. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature*. V. 345. May, 1990.

KOENIG, S. et al. Selective infection of human CD4+ cells by simian immunodeficiency virus: productive infection associated with envelope glycoprotein-induced fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 86, n. 7, p. 2443–2447, 1989.

KUNO, G. A Re-Examination of the History of Etiologic Confusion between Dengue and Chikungunya. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 9, n. 11, p. e0004101, 12 nov. 2015.

LIMA, M. DA R. Q. et al. Comparison of Three Commercially Available Dengue NS1 Antigen Capture Assays for Acute Diagnosis of Dengue in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 7, p. e738, 6 jul. 2010.

LOZANO-FUENTES, S. et al. The Dengue Virus Mosquito Vector *Aedes aegypti* at High Elevation in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 87, n. 5, p. 902–909, 7 nov. 2012.

LUZ, P. M. et al. Survival benefits of antiretroviral therapy in Brazil: a model-based analysis. *Journal of the International AIDS Society*, v. 19, n. 1, 29 mar. 2016.

MAYER, K. H. et al. Coinfection with HIV and Tropical Infectious Diseases. I. Protozoal Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 9, p. 1208–1213, 1 nov. 2007a.

MAYER, K. H. et al. Coinfection with HIV and Tropical Infectious Diseases. II. Helminthic, Fungal, Bacterial, and Viral Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 9, p. 1214–1220, 1 nov. 2007b.

MCKAY, R. A. “Patient Zero”:: The Absence of a Patient’s View of the Early North American AIDS Epidemic. *Bulletin of the History of Medicine*, p. 161, 2014.

MCLINDEN, J. H. et al. Expression of the Dengue Virus Type 2 NS5 Protein in a CD4⁺ T Cell Line Inhibits HIV Replication. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 198, n. 6, p. 860–863, 15 set. 2008.

MENDES, W. D. S.; BRANCO, M. D. R. F. C.; MEDEIROS, M. N. L. Clinical case report: dengue hemorrhagic fever in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 74, n. 5, p. 905–907, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites virais
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final.pdf Acesso em: abr. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes Terapeuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos. 2015.

Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Secretaria de vigilância e saúde. Brasil, 2004.

MINISTÉRIO DA SAUDE. Secretaria de vigilância em saúde.
http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf

MMWR. A Cluster of Kaposi’s Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. 1982 Jun 18;31(23):305-7 Disponível em:
<<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001114.htm>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

NOGUEIRA R.M.R. et al. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and 2 dengue 2 serotypes. *Epidemiology and Infection*. 111. 163-170. 1993.

NOGUEIRA R.M.R; CUNHA R.V. Dengue. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. V.2. (155) p. 1799-1815. 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. www.who.int/eportuguese/publications/pt/. Acesso em: 13 mar. 2017

PANG, THEIN, T.-L. et al. Differential Clinical Outcome of Dengue Infection Among Patients With and Without HIV Infection: A Matched Case–Control Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 92, n. 6, p. 1156–1162, 3 jun. 2015.

PEAN, P. et al. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis. *Blood*, v. 119, n. 14, p. 3315–3320, 5 abr. 2012.

POLK B.F et al. Predictors of the Acquired Immunodeficiency Syndrome Developing in a Cohort of Seropositive Homosexual Men. *The New England Journal of Medicine*. V.316. p. 61-66. 1987.

REEVES J.D, DOMS R.W. Human Immunodeficiency virus type 2. *Journal of General Virology*. V. 83. P. 1253-65. 2002.

RIO DE JANEIRO. Prefeitura <http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/dengue-casos-bairro-periodo>. Acesso em: Jan. 2017.

ROBB, M. L. et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 22, p. 2120–2130, 2 jun. 2016.

RUDNICK A. *Studies of the Ecology of Dengue in Malaysia: Preliminary Report*. v. 2, p. 203–208, 1965.

RUSH B. *An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780*. 2a ed. Philadelphia: J. Conrad &Co; 1805.

RUTHERFORD, G. W. et al. Course of HIV-I infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *Bmj*, v. 301, n. 6762, p. 1183–1188, 1990.

SAAH, A. J. et al. Detection of early antibodies in human immunodeficiency virus infection by enzyme-linked immunosorbent assay, Western blot, and radioimmunoprecipitation. *Journal of clinical microbiology*, v. 25, n. 9, p. 1605–1610, 1987.

SANTOS, C. L. S. et al. Molecular analysis of the dengue virus type 1 and 2 in Brazil based on sequences of the genomic envelope-nonstructural protein 1 junction region. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 46, n. 3, p. 145–152, 2004.

SHARP, P. M. et al. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, v. 356, n. 1410, p. 867–876, 29 jun. 2001.

- SHARP, P. M.; HAHN, B. H. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 365, n. 1552, p. 2487–2494, 27 ago. 2010.
- SILER JF, M. W. H. Dengue: Its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention. In: *The Philippine Journal of Science*. v. 29. p. 1-304. 1926.
- SILVA J.J.B et al. Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull.* 23(1), p. 3-6, mar, 2002.
- SIONG, W. C. et al. Dengue infections in HIV patients. 2008.
- SMART - THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY STUDY GROUP. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)–Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 197, n. 8, p. 1133–1144, 15 abr. 2008.
- STAPLETON, J. T et al. GB Virus Type C: a Beneficial Infection *Journal of Clinical Microbiology*, v. 42, n. 9, p. 3915–3919, set. 2004.
- TORRENTES-CARVALHO, A. et al. Regulation of T lymphocyte apoptotic markers is associated to cell activation during the acute phase of dengue. *Immunobiology*, v. 219, n. 5, p. 329–340, maio 2014.
- UNAIDS,. http://unaid.org.br/wp-content/uploads/2016/07/global-AIDS-update-2016_en.pdf> Acesso em: dez. 2016.
- VILLAR, L. et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 2, p. 113–123, 8 jan. 2015.
- WATT, G.; KANTIPONG, P.; JONGSAKUL, K. Decrease in human immunodeficiency virus type 1 load during acute dengue fever. *Clinical infectious diseases*, v. 36, n. 8, p. 1067–1069, 2003.
- WEBB, C. E.; HESS, I. M. A review of recommendations on the safe and effective use of topical mosquito repellents. *Public Health Research & Practice*, v. 26, n. 5, 14 dez. 2016.
- WHO. Data and statistics, HIV/AIDS. <http://www.who.int/hiv/data/en/>. Acesso em: abr.2016.
- WHO: Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control. 2 edition. Geneva: World Health Organisation; 1997.
- WHO: Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
- WOROBAY, M. et al. 1970s and “Patient 0” HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*, v. 539, n. 7627, p. 98–101, 26 out. 2016.
- WILLIAMS, C. F. et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 10, p. 981–990, 2004.
- ZIVNY J. et al. Partial Agonist Effect Influences the CTL. *J Immunol*, v. 163, p. 2754–2760, 1999.

5323030039

Cod

--	--	--	--

Prostração <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Mialgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Lombalgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Artralgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Anorexia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3						
Náuseas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Vômitos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Dor Abdominal <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Colúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não	Disúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não						
Diarréia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Nº de evacuações / Dia <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> Consistência <input type="checkbox"/> 1 Liq <input type="checkbox"/> Liq <input type="checkbox"/> 2 Past. <input type="checkbox"/> Past.							Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Dispnéia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Tosse <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Tosse Produtiva <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não		Epistaxe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Gengivorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3					
Metrorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematúria <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematêmese <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Melena <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não		Prurido <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3					
Hemoptóicos / Hemoptise <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3		Lipotímia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Exantema <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3		Convulsões <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3					

7663030038

Exame Físico :

Cod

--	--	--	--

Data do primeiro atendimento

Data 2º Atendimento

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Assinale 0 - Ausente / 1 - Leve / 2 - Moderado / 3 - Grave ou Sim Não, exceto quando a resposta for numérica (Temp ax, PA, etc)

Temp Ax (°C)

--	--	--

Temp Ax (°C)

--	--	--

PA sentada

--	--	--	--	--	--

PA

--	--	--	--	--	--

Freq. cardíaca

--	--	--

Freq. cardíaca

--	--	--

PA deitada

--	--	--	--	--	--

PA

--	--	--	--	--	--

Freq. Resp.

--	--

Freq. Resp.

--	--

Enchimento capilar lentificado

 1 Sim 1 Sim

Pulso filiforme

 1 Sim 1 Sim

Peso (kg)

--	--	--	--	--

Peso (kg)

--	--	--	--	--

 2 Não 2 Não 2 Não 2 Não

Extremidades frias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Hipotensão/Choque <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dispnéia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Desidratação <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Palidez cutânea mucosa <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Edemas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Congestão ocular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Icterícia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Exantema <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Macular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Maculo-papular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Vesiculoso <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não
Enantema <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Hiper orofaringe <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Adenomegalias <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Cadeias ganglionares <input type="checkbox"/> 1 cervical <input type="checkbox"/> 2 occipital <input type="checkbox"/> 3 supraclavicular <input type="checkbox"/> 4 axilar <input type="checkbox"/> 5 epitrocLEAR <input type="checkbox"/> 6 inguinal <input type="checkbox"/> 9 NSA
Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Petéquias <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Púrpura <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Gengivorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3

2629030035

Cod

--	--	--	--

Hepatomegalia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dor percussão lombar unilateral <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Esplenomegalia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Ascite <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Dor abdominal à palpação <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Rigidez de nuca <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Estertores <input type="checkbox"/> 0 Ausente <input type="checkbox"/> 1 Unilateral <input type="checkbox"/> 2 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 3 Bilateral	Roncos <input type="checkbox"/> 0 Ausente <input type="checkbox"/> 1 Unilateral <input type="checkbox"/> 2 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 3 Bilateral
Sibilos <input type="checkbox"/> 1 Ausente <input type="checkbox"/> 2 Unilateral <input type="checkbox"/> 3 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 4 Bilateral	Sopro Cardíaco <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Alterações Radiológicas <input type="checkbox"/> 1 Condensação alveolar <input type="checkbox"/> 2 Infiltrado intersticial <input type="checkbox"/> 3 Derrame pleural <input type="checkbox"/> 4 Outros <input type="checkbox"/> 5 aumento de área cardíaca	

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

- 1 Dengue
- 2 Rubéola
- 3 Sarampo
- 4 Parvovirus B19
- 5 Mononucleose
- 6 Infec. aguda HIV
- 7 Varicela
- 8 Citomegalovírus
- 9 Enterovírus
- 10 Meningococemia
- 11 Rickettsioses
- 12 Leptospirose
- 13 Febre amarela
- 14 Hepatites
- 15 Malária
- 16 Adenovírus
- 17 Rinovírus
- 18 meningites
- 19 Influenza
- 20 para-Influenza
- 21 USR
- 22 Outros

Diagnóstico por Síndromes

- 1 Exantemática
- 2 Linfadenogálica
- 3 Hemorrágica
- 4 Ictérica
- 5 Respiratória
- 6 Neurológica
- 7 Febril
- 8 Diarreica
- 9 Missing

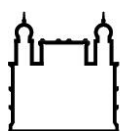
IgM-1 <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo	IgM-2 <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo	Isolamento <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo
IgG -1 <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo	IgG-2 <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo	NS1 <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo
PCR <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Negativo		

--	--	--	--

Tabela II-Exame

Laboratório										Laboratório																													
<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>																				<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>																			
<p>Data Exame</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>												/			/					<p>Data Exame</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>												/			/				
		/			/																																		
		/			/																																		
<p>Htc%</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Plaq. (x10³)</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Htc%</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Plaq. (x10³)</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
		,																																					
		,																																					
<p>Hb</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Leucócitos</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Hb</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Leucócitos</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
		,																																					
		,																																					
<p>Bas</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Eos</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>				<p>Jovens</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Bas</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Eos</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>				<p>Jovens</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>																
<p>Bast</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Seg</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>				<p>Linf</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Bast</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Seg</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>				<p>Linf</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>																
<p>Monócito</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Atípico</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>				<p>Monócito</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>					<p>Atípico</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>																									
<p>Tgo</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Tgp</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Tgo</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Tgp</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
<p>Albumina</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>FA</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Albumina</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>FA</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
		,																																					
		,																																					
<p>TAP (%)</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>BbD</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>TAP (%)</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>BbD</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,		
		,																																					
		,																																					
		,																																					
		,																																					
<p>BbT</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Gama GT</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>BbT</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Gama GT</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
		,																																					
		,																																					
<p>Ureia</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Sódio</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Ureia</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Sódio</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
<p>Creat</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>												,			<p>Creat</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>												,												
		,																																					
		,																																					
<p>VHS</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Amilase</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>VHS</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>Amilase</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>									
<p>Glicose</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>K+</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,			<p>Glicose</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>										<p>K+</p> <table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td>,</td><td> </td><td> </td></tr> </table>							,		
		,																																					
		,																																					

8.2 TCLE do DFA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

DETECÇÃO DE FORMAS NÃO USUAIS DE DENGUE A PARTIR DA VIGILÂNCIA DE SÍNDROME FEBRIS AGUDAS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

OBJETIVO: Determinar a incidência das patologias associadas à Síndrome Febril Aguda, estudar a validade do diagnóstico realizado em bases clínicas e descrever os desfechos correlacionados a sintomatologia clínica e resultados laboratoriais.

Eu _____ fui convidado (a) a participar de um estudo que irá investigar a presença de marcadores sorológicos do dengue e, se necessário, de outros agentes etiológicos que causam sarampo, rubéola, citomegalovírus, varicela, mononucleose, leptospirose, adenovírus, enterovírus, febre amarela, febre tifóide, rickettsioses, parvovirose B19, toxoplasmose, zika, chikungunya e outras infecções emergentes. Para algumas dessas doenças será realizado um exame de isolamento direto do vírus. Estes exames servem para confirmar o tipo de doença que tenho.

Sei que o objetivo deste trabalho será investigar e conhecer as doenças que causam febre, geralmente chamadas de viroses e para quais não há um tratamento específico. Para isso eu preciso consentir que se retire 20 ml do meu sangue na primeira consulta, que será coletado por punção (agulha descartável) venosa por técnico especializado do laboratório. Outra coleta de 10 ml de sangue será necessária após 14 dias da primeira consulta, para confirmação do meu diagnóstico. Amostras de lágrimas, saliva, urina, fezes também poderão ser coletadas enquanto eu estiver em acompanhamento pelo ambulatório de DFA.

Os possíveis riscos e desconfortos são aqueles relacionados com a retirada de sangue: dor ou vermelhidão (equimose) no local da punção não incorrendo em risco de vida. Poderei obter benefícios advindos de informação e orientações sobre a presença ou não de

marcadores das doenças infecciosas pesquisadas em meu organismo. Terei assegurado o acompanhamento médico durante minha doença.

Autorizo, portanto, os profissionais do INI/FIOCRUZ a utilizar amostras do meu sangue, lágrima, saliva, urina, fezes para realização de pesquisa, garantindo a privacidade dos resultados os quais serão fornecidos a mim individualmente, notificados somente às Instituições de Saúde Pública (Secretarias Municipal Estadual e Ministério da Saúde) e podendo ser utilizados de maneira consolidada (no conjunto da amostra) para a publicação. Comprometo-me também a retornar no prazo mínimo de 14 dias após a primeira consulta para nova coleta de sangue para realização de nova sorologia, sem a qual não terei ao certo o diagnóstico da virose que apresentei.

Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de qualquer esclarecimento sobre o estudo, você pode entrar em contato com o pesquisador relacionado abaixo:

Dr^a Patrícia Brasil (3865-9115 ou 3865-9110)

Assinatura do paciente: _____

Data: ____/____/____

Telefone de contato: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Data: ____/____/____

Nome testemunha ¹: _____

Assinatura da testemunha^{**}: _____

¹ - Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. ^{**} No caso de menores de 18 anos deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

8.3 CDC 1993

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults

(M.M.W.R. 1992 ; 41 :No-RR17)

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

Category A

Category A consists of one or more of the conditions listed below in an adolescent or adult (greater than or equal to 13 years) with documented HIV infection. Conditions listed in Categories B and C must not have occurred.

- Asymptomatic HIV infection
- Persistent generalized lymphadenopathy
- Acute (primary) HIV infection with accompanying illness or history of acute HIV infection Category B

Category B

Category B consists of symptomatic conditions in an HIV-infected adolescent or adult that are not included among conditions listed in clinical Category C and that meet at least one of the following criteria:

- a) the conditions are attributed to HIV infection or are indicative of a defect in cell-mediated immunity;
- b) the conditions are considered by physicians to have a clinical course or to require management that is complicated by HIV infection.

Examples of conditions in clinical Category B include, but are not limited to:

- Bacillary angiomatosis
- Candidiasis, oropharyngeal (thrush)
- Candidiasis, vulvovaginal; persistent, frequent, or poorly responsive to therapy
- Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ
- Constitutional symptoms, such as fever (38.5 C) or diarrhea lasting greater than 1 month
- Hairy leukoplakia, oral
- Herpes zoster (shingles), involving at least two distinct episodes or more than one dermatome
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Listeriosis
- Pelvic inflammatory disease, particularly if complicated by tubo-ovarian abscess
- Peripheral neuropathy

Catégorie C

Category C includes the clinical conditions listed in the AIDS surveillance case definition. For classification purposes, once a Category C condition has occurred, the person will remain in Category C.

- Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis, esophageal
- Cervical cancer, invasive *
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (greater than 1 month's duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
- Encephalopathy, HIV-related
- Herpes simplex: chronic ulcer(s) (greater than 1 month's duration); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (greater than 1 month's duration)
- Kaposi's sarcoma
- Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
- Lymphoma, primary, of brain
- Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminated or extrapulmonary
- Mycobacterium tuberculosis, any site (pulmonary * or extrapulmonary)
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumocystis carinii pneumonia
- Pneumonia, recurrent *
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella septicemia, recurrent
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome due to HIV