

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

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

CLARISSE DA SILVEIRA BRESSAN

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS DAS
PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA
DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA
EVANDRO CHAGAS/FIOCRUZ**

Rio de Janeiro

2010

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS DAS
PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA
DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA
EVANDRO CHAGAS/FIOCRUZ**

CLARISSE DA SILVEIRA BRESSAN

Dissertação apresentada no Curso de Pós-graduação *Strito Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em Ciências.

Orientadores:

Patrícia Brasil e Oswaldo G. Cruz

Rio de Janeiro

2010

Este trabalho é dedicado à Maria, Eline e
a todas as agentes comunitárias de saúde de
Santa Isabel do Rio Negro, estado do Amazonas.

AGRADECIMENTOS

“... não aguento ser apenas mim, preciso dos outros para me manter em pé...”
(A Hora da Estrela, Clarice Lispector)

Ao companheiro Rafael Saraiva Soares por apoiar minhas idéias, respeitar minhas decisões e seguir ao meu lado rumo às realizações. Ao designer paciente pela ajuda esmerosa com as figuras desse trabalho.

À Dra. Patrícia Brasil pelo apoio, paciência, carinho, desprendimento e bondade que tive a sorte de receber nos últimos anos. De forma espontânea foi, das pessoas que conheci, a que mais rápido soube me conhecer.

Às amigas e colegas de mestrado Aniele Pina, Renata Saraiva e Carolina Romero pelas ajudas e incentivos diários. Sem dúvida estão entre as pessoas mais importantes para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Oswaldo G. Cruz pela co-orientação simpática e valorosa.

Ao Dr. Rogério Valls pela boa vontade amiga com que nos ajuda sempre com nossos problemas.

Aos colegas de trabalho do Ipec, especialmente Dra. Maria Isabel da Silveira Gouvea, Dra. Lourdes Benamor e Dra. Luciana G. F. Pedro Brandão, pessoas com quem diariamente aprendo e sobretudo me divirto.

Às queridas Rosângela Eiras, Liliane Reis pelas ajudas, torcida e competência em seus respectivos trabalhos.

Aos amigos do Laboratório de Parasitologia do Ipec pela presteza no diagnóstico laboratorial da malária.

Aos funcionários do Laboratório de Imunodiagnóstico do Ipec pela ajuda com exames sorológicos e sua interpretação.

À Dra. Mari Tuyama e Dr. Gustavo Pereira por estarem comigo desde o começo dessa história e cuidarem de mim na floresta amazônica.

Às irmãs queridas Sílvia e Maria Júlia por seu carinho e alegria.

À Bebel Bressan Soares pelo seu amor incondicional.

Aos amigos Raquel Sarinho, Flávia do Valle Brito, Mariana Grosjgold, Beatriz Ávila e Marcello Cals por entenderem tantas ausências, suportarem o mau-humor, e apoiarem meu trabalho mesmo sem saber do que se tratava.

À Dra. Jacqueline Anita Menezes e demais colegas do Hospital dos Servidores do Estado pela recepção excepcional, compreensão e pelo estímulo profissional.

Finalmente, agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desse trabalho ou para a normalidade da minha vida durante sua execução.

Bressan CS. **Estudo das Características das principais Doenças Febris Agudas atendidas em serviço de referência do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.** Rio de Janeiro; 2010. 89 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Doenças febris agudas (DFA) são inespecíficas quanto à sua apresentação. Em cidades endêmicas para Dengue este diagnóstico é superestimado. O conhecimento de sinais e sintomas de doenças infecciosas, assim como da frequência com que ocorrem, pode contribuir para a construção de modelos diagnósticos baseados em sinais clínicos precoces. Esse estudo foi realizado em pacientes maiores de 12 anos de idade, atendidos no IPEC no período de 2004 a 2008, com relato de febre de até dez dias na data da primeira consulta. O objetivo é descrever a prevalência das principais doenças febris agudas diagnosticadas. Um terço dos atendimentos foi destinado a viajantes com quadro febril, a maioria proveniente de outras cidades brasileiras. A Febre do Dengue (FD) foi a principal DFA diagnosticada entre os pacientes do estudo (n=211) seguida da Malária (n=31). Outras doenças virais agudas (DVA) foram Rubéola (n=11), Parvovirose (4), soroconversão pelo HIV (1), Varicela (1), CMV (3), hepatite viral (7), meningite viral (1), infecção EBV (2). Dentre as demais etiologias destacam-se casos de Leptospirose (7), Rickettsiose (5), dentre outros. Uma parcela significativa dos pacientes não teve diagnóstico concluído laboratorialmente (n=224). Desse grupo, 116 (51,8%) receberam diagnóstico presuntivo de Dengue, mas não houve comprovação laboratorial. Os sinais e sintomas mais prevalentes nos pacientes com Dengue confirmada foram febre (100%), cefaléia (89,1%), prostração (97,6%), mialgia (91,5%), exantema (76,6%), anorexia (82,5%) e alteração no paladar (69,1%). A presença de calafrios, icterícia, esplenomegalia e hepatomegalia foi significativamente maior nos pacientes com diagnóstico de Malária. Não houve diferença significativa entre a frequência de manifestações hemorrágicas, cefaléia, ou na média do número de plaquetas entre Dengue e Malária. A presença de tosse seca, coriza, adenomegalias palpáveis e icterícia foi significativamente maior nos pacientes com outras doenças virais agudas quando comparado ao grupo com Dengue que, por sua vez, apresentou médias mais baixas de leucócitos totais e plaquetas. Entre pacientes sem diagnóstico laboratorial concluído coriza, icterícia e esplenomegalia foram significativamente mais frequentes do que no grupo com Dengue. Mais da metade dos pacientes com diagnóstico clínico de Dengue teve essa etiologia confirmada e o valor preditivo positivo da suspeita clínica foi de 58%. O valor preditivo negativo encontrado foi de 87%. No período epidêmico esses valores foram de 69 e 85% respectivamente. O diagnóstico presuntivo (hipótese clínica inicial) de Febre do Dengue tem baixo valor preditivo positivo, portanto o diagnóstico laboratorial deve ser útil para diferenciá-la de outras

causas de febre aguda. A pesquisa de malária deve ser solicitada a todo viajante febril proveniente de área endêmica para a doença, pois achados laboratoriais ou clínicos não são suficientemente específicos para a diferenciação segura entre as duas enfermidades.

Palavras-chave: 1. Dengue. 2. Malária. 3. Diagnóstico clínico. 4. Febre. 5. Viajantes. 6. Diagnóstico diferencial. 7. Doenças Febris agudas.

Bressan CS. **Study of Characteristics of the major Acute Febrile Diseases attended in a reference clinic at the Institute of Clinical Research Evandro Chagas / FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2010.** 89 f. Master [Science dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

ABSTRACT

Acute Febrile Diseases are unspecific as to their presentation. In cities endemic for Dengue Fever its diagnosis is overestimated. Being aware of signs and symptoms of infectious diseases, as well as how frequently they occur, may contribute to the construction of diagnostic models based on early clinical signs. This study was performed in patients over 12 years old, treated at IPEC in the period 2004-2008, reporting fever of up to ten days at the first appointment. The aim is to describe the prevalence of major Acute Febrile Diseases diagnosed. One third of the patients was febrile travelers, mostly from other cities in Brazil but also from international departures. Dengue Fever (DF) was the main DFA diagnosed (n = 211) followed by Malaria (n = 31). Other Acute Viral Diseases were Rubella (n = 11), Parvovirus (4), HIV seroconversion (1), Varicella (1), CMV (3), viral hepatitis (7), viral meningitis (1), EBV infection (2). Among other etiologies stands out cases of Leptospirosis (7), Rickettsiosis (5). A significant portion of patients had no confirmed laboratory diagnosis (n = 224). Of that group, 116 (51.8%) received presumptive diagnosis of Dengue, but had no laboratory confirmation. The signs and symptoms more prevalent in patients where Dengue Fever was confirmed (100%), headache (89.1%), prostration (97.6%), myalgia (91.5%), rash (76.6%) anorexia (82.5%) and altered mouth taste (69.1%). The presence of chills, jaundice, splenomegaly and hepatomegaly was significantly higher in patients diagnosed with Malaria. There was no significant difference between the frequency of hemorrhagic manifestations, headache, or the average number of platelets between Dengue and Malaria. The presence of cough, runny nose, palpable lymphadenopathy, and jaundice was significantly higher in patients with other Acute Viral Diseases when compared to those with Dengue which in turn, had lower average total leukocytes and platelets. Among patients without laboratory diagnosis completed coryza, jaundice and splenomegaly were significantly more frequent than in the group with Dengue. More than a half of patients with clinical diagnosis of Dengue has confirmed this etiology and positive predictive value of clinical suspicion was 58%. The negative predictive value found was 87%. In the epidemic period, these values were 69 and 85% respectively. The presumptive diagnosis (initial clinical hypothesis) of Dengue Fever has low positive predictive value, so the laboratory diagnosis should be useful to differentiate it from other causes of acute fever. The exam of Malaria must be requested in any febrile traveler from an endemic area for this disease, because clinical or laboratory findings are not specific enough to differentiate safely between the two diseases.

Keywords: 1. Dengue. 2. Malaria. 3. Clinical diagnosis. 4. Fever. 5. Travelers. 6. Differential diagnosis. 7. Acute Febrile Diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição global da Febre do Dengue (OMS 2009)	4
Figura 2	Fêmea do mosquito <i>Aedes aegypti</i> (Banco de Imagens FIOCRUZ)	5
Figura 3	Formas clínicas da infecção pelo Dengue (OMS 1997)	6
Quadro 1	Classificação das formas de apresentação clínica (OMS 1997)	7
Quadro 2	Nova classificação das formas de apresentação clínica (OMS 2009)	9
Gráfico 1	Casos de Dengue notificados no Rio de Janeiro (Fonte: Sinan 2009)	11
Figura 4	Exames laboratoriais indicados de acordo com o estágio de infecção (adaptado de Halstead 2007)	13
Figura 5	Distribuição global da Malária (OMS 2009)	14
Figura 6	<i>Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi</i> (Banco de Imagens FIOCRUZ)	15
Figura 7	Fluxograma de exames laboratoriais solicitados de acordo com a classificação sindrômica dos pacientes	23
Figura 8	Principais queixas relatadas por pacientes encaminhados ao Ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC, FIOCRUZ, no período de 2004 a 2008	24
Figura 9	Características apresentadas pela população do estudo	36

Gráfico 2	Municípios mais citados como locais de residência dentre os pacientes do estudo provenientes do estado do Rio de Janeiro	38
Gráfico 3	Principais diagnósticos etiológicos das Doenças Febris Agudas atendidas no IPEC no período de 2004 a 2008	39
Gráfico 4	Frequência (%) de sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico confirmado de Febre do Dengue	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da população do estudo	37
Tabela 2	Comparação entre Dengue e Malária quanto à frequência de sintomas e sinais ao exame físico e fatores de exposição	41
Tabela 3	Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Malária	42
Tabela 4	Comparação entre Dengue e outras Doenças Virais Agudas (DVA) quanto à frequência de sintomas, sinais ao exame físico e fatores de exposição	43
Tabela 5	Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Doenças Virais Agudas (DVA)	44
Tabela 6	Comparação entre pacientes com Dengue e pacientes Sem Diagnóstico Laboratorial Concluído (SD) quanto à frequência de sintomas, sinais ao exame físico e fatores de exposição	45
Tabela 7	Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Sem Diagnóstico Laboratorial Concluído (SD)	46
Tabela 8	Diagnóstico clínico x confirmação laboratorial da infecção pelo Dengue	47
Tabela 9	Diagnóstico clínico x confirmação laboratorial da infecção pelo Dengue durante períodos epidêmicos	47

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 FEBRE DO DENGUE	4
1.1.1 Aspectos Clínicos	6
1.1.2 Dengue no Rio de Janeiro	10
1.1.3 Diagnóstico	11
1.2 ATENDIMENTO À MALÁRIA FORA DE ÁREA ENDÊMICA	14
1.2.1 Distribuição dos casos no Brasil	17
1.2.2 Aspectos Clínicos	18
1.2.3 Diagnóstico	19
1.3 ATENDIMENTO AMBULATORIAL DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS	22
1.4 JUSTIFICATIVA	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 METODOLOGIA	28
3.1 TIPO DO ESTUDO	28
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	28
3.3 COLETA DE DADOS	29
3.4 EXAMES LABORATORIAIS	30
3.4.1 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de Febre do Dengue	31
3.4.2 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de Malária	31
3.4.3 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de outras Doenças Virais Agudas e demais Doenças Febris Agudas	31

3.5 ANÁLISE DOS DADOS	32
3.6 ORÇAMENTO E EQUIPE	34
3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	34
4 RESULTADOS	36
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
4.2 PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS	38
4.3 FREQUÊNCIA DE SINAIS E SINTOMAS E COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES DIAGNÓSTICOS	40
4.4 CONCORDÂNCIA ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO INICIAL E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL FINAL	46
5 DISCUSSÃO	48
5.1 DENGUE X OUTRAS DFAS	49
5.2 PACIENTES SEM DIAGNÓSTICO	53
5.3 ACURÁCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DENGUE	54
5.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	56
6 CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	68

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcento
µl	Microlitro
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CK	Enzima creatinofosfoquinase
CMV	Citomegalovírus
CPDMAL	Centro de Pesquisa e Diagnóstico de Malária
DC	Dengue clássico
DEN-1	Sorotipo 1 do vírus Dengue
DEN-2	Sorotipo 2 do vírus Dengue
DEN-3	Sorotipo 3 do vírus Dengue
DEN-4	Sorotipo 4 do vírus Dengue
DFA	Doença Febril Aguda
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVA	Doenças Virais Agudas
ELISA	Ensaio imuno-enzimático
FD	Febre do Dengue
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
g/dL	Gramas por decilitro
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana ou <i>Human Immunodeficiency Virus</i> em inglês
IC95	Intervalo de confiança 95%
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IH	Reação de Inibição de Hemaglutinação
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

MAC-ELISA	ELISA de captura de IgM
mmol/L	Milimolar por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
MS	Ministério da Saúde
NS1	Proteína não estrutural 1
°C	Graus Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase ou <i>Polymerase Chain Reaction</i> em inglês
RNA	Ácido ribonucléico ou ribonucleic acid em inglês
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com transcriptase reversa
SARG	Síndrome respiratória aguda grave ou <i>Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)</i> em inglês
SCD	Síndrome do Choque do Dengue
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
X²	Qui-quadrado

1 INTRODUÇÃO

Na prática clínica é comum se referir a uma Doença Febril Aguda (DFA) sem etiologia inicialmente óbvia como “doença viral inespecífica”. Nas cidades endêmicas para Febre do Dengue (FD), este diagnóstico é superestimado diante de qualquer apresentação febril e outras possibilidades são consequentemente ignoradas.

O atendimento realizado por especialistas nos centros de referência para doenças infecciosas permite suspeição mais específica e precoce de doenças menos prevalentes e solicitação de exames direcionada à investigação etiológica, contribuindo para a redução da morbi-letalidade e transmissibilidade dessas doenças.

Pelo caráter auto-limitado da maioria das doenças febris agudas é importante contar com métodos laboratoriais de diagnóstico rápido para definição do agente causador, o que possibilita a adoção de medidas terapêuticas precoces e medidas de controle como, por exemplo, uso de equipamento de proteção individual para precaução, prescrição de quimioprofilaxia para contactantes e medidas de controle coletivo. A perda do seguimento desses pacientes é uma realidade na maioria dos centros de referência para DFA ou unidades primárias que atendem a esta entidade. Desta forma não se deve retardar a coleta de informações clínico-epidemiológicas para permitir a vigilância de patógenos, tampouco deixar de aproveitar o momento da consulta para oferecer informação sobre saúde e prevenção da doença e sua possível evolução.

Uma forma de abordagem às DFAs é a vigilância sindrômica. Vigilância sindrômica é definida pela coleta sistemática e contínua, análise e interpretação de indicadores em tempo real de surtos de doenças que permitem sua detecção (Reis 2004). Além de aplicável em âmbito ambulatorial e de baixo custo, a classificação sindrômica é proposta como método de detecção precoce de doenças emergentes e utilizada de forma sistemática em alguns países para monitorar o surgimento de agravos inusitados ou até possíveis ações de bioterrorismo (Sloane 2006, Mandl 2004). No Brasil é utilizada em alguns centros de atendimento a doenças infecciosas como um modo de abordagem de enfermidades com muitos diagnósticos diferenciais ou na detecção de

formas não usuais de doenças frequentes, além de suporte técnico para a padronização do atendimento médico (Mourão 2007).

Desde 1975, o Ministério da Saúde introduziu no Brasil o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e tornou obrigatória a notificação de uma seleção de doenças transmissíveis que constam em relações estabelecidas e publicadas em portarias. O atual Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou o SNVE e define vigilância epidemiológica como:

“Um conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos” (Ministério da Saúde 2005b).

Hoje, com o desenvolvimento dos meios de transporte, chega-se em áreas distantes num curto espaço de tempo. Há facilidade de comunicação com qualquer parte do planeta o que favorece o comércio internacional, o estabelecimento de relações entre diferentes culturas e o surgimento de novos hábitos, como viagens recreacionais por preços mais atrativos, excursões a lugares exóticos, práticas de ecoturismo em lugares até então considerados inacessíveis (Wilson 2007a). As pessoas, em movimento, se expõem a novos riscos sem conhecê-los, como por exemplo, missionários brasileiros que partem em direção a países endêmicos para malária no continente africano sem a devida noção de medidas de prevenção das doenças típicas daquela localidade. Navios e aviões com pessoas de várias nacionalidades chegam aos portos e aeroportos, dificultando o controle de casos suspeitos de doenças presentes em outros países como na ocasião da epidemia de SARG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) iniciada na China no final de 2002 (Wong 2006; Poon 2004) e da pandemia do vírus Influenza H1N1 em 2009, conhecido como “gripe suína”.

Febre é a principal razão da procura de atendimento médico em viajantes após o retorno (Wilson 2007b). Este sintoma pode ser a manifestação de um processo menor e auto-limitado ou o início de uma doença progressiva e grave. Achados iniciais podem não distinguir entre infecções sérias ou triviais. A abordagem desses pacientes é prejudicada pela falta de familiaridade de profissionais de saúde com o espectro de doenças a que o viajante pode ter sido exposto durante o trajeto.

O Rio de Janeiro, além de sua vocação para o intercâmbio comercial, é também pólo turístico e sede de eventos internacionais. Por isso atrai pessoas de outros municípios, estados e países, funcionando como porta de entrada vulnerável ao surgimento de epidemias importadas. A disponibilidade na rede de assistência médica em nossa cidade, pública ou privada, preparada para oferecer resposta em tempo hábil a novos surtos e epidemias, ou até mesmo a casos isolados de doenças infecciosas não endêmicas como a malária, é muito limitada. Não há facilidade de acesso a métodos diagnósticos e agilidade no recebimento de seus resultados (Whitty 2006). Além de patógenos importados, a cidade do Rio de Janeiro apresenta todos os anos casos de Doença Meningocócica, Leptospirose e Febre do Dengue, a principal DFA presente nesta cidade. Essa última, constantemente é personagem de sucessivas epidemias nos últimos vinte anos (Ministério da Saúde 2006).

1.1 FEBRE DO DENGUE

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorram de 50 a 100 milhões de infecções pelo vírus da Febre do Dengue no mundo (OMS 2009). Pela grandeza do número de pessoas vivendo sob risco em áreas endêmicas (3,5 bilhões), pelo amplo alcance geográfico de seu vetor e potenciais consequências clínicas, esta é a mais importante arbovirose para saúde pública no mundo (Gubler 1998; Halstead 2007; Tsai 2005). Atualmente, mais de 100 países de regiões tropicais e subtropicais, são endêmicos para dengue (Figura 1).

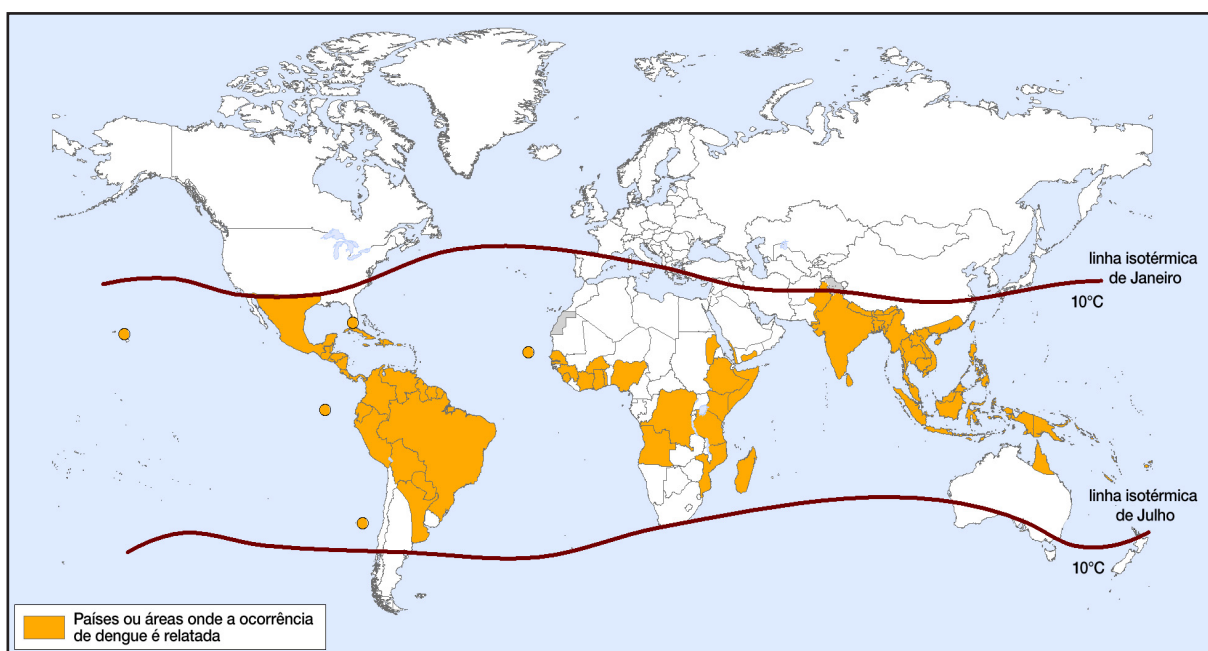


Figura 1: Distribuição global da Febre do Dengue (OMS 2009).

No Brasil, em consequência da descontinuação do programa que erradicou seu principal vetor em 1955, desde 1981 o país apresenta um número crescente de regiões com focos de transmissão endêmica, além de períodos epidêmicos em grandes centros urbanos (Lourenço-de-Oliveira 2004; Teixeira 2005). No município do Rio de Janeiro a população enfrenta sucessivas epidemias nas últimas duas décadas e o aumento da proporção de casos graves, principalmente entre crianças e adultos jovens (Vita 2009).

O dengue é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, cujo genoma é composto por RNA (ácido ribonucléico) que codifica três proteínas estruturais

(nucleocapsídeo ou *core*, membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais. Há quatro diferentes sorotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4) cuja infecção confere imunidade protetora ao mesmo sorotipo ao longo de toda vida, porém imunidade parcial e transitória contra infecções subsequentes pelos demais sorotipos (Shu 2004).

O vetor mais importante do vírus no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti* (Figura 2). Adaptado ao clima e ao tipo de domicílio de grandes centros urbanos de regiões tropicais tem comportamento endofílico, antropofílico. Esta espécie está presente atualmente em todos os estados do país (Lourenço-de-Oliveira 2004). A ovoposição se dá milímetros acima da superfície de água parada e limpa, em recipientes tais como latas e garrafas vazias, pneus, calhas, caixas d'água descobertas, pratos de vasos de plantas ou qualquer outro que possa armazenar água de chuva. Quando chove, o nível da água sobe e entra em contato com os ovos que eclodem em pouco mais de 30 minutos. Em um período que varia entre cinco e sete dias, a larva passa por quatro fases até dar origem a um novo mosquito. A fêmea se alimenta preferencialmente de sangue humano durante todo o dia podendo transmitir a doença quando infectada.



Figura 2: Fêmea do mosquito *Aedes aegypti* (Banco de Imagens FIOCRUZ).

O *Aedes albopictus*, vetor natural do Dengue no Sudeste Asiático, chegou às Américas em consequência do fluxo de comércio exterior de pneus usados (Rodhain

1996) e foi encontrado no Brasil pela primeira vez em 1986, nos estados do Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo. Hoje habita preferencialmente regiões rurais e semi-rurais. Embora sua distribuição esteja em franca expansão e sua capacidade vetorial já seja conhecida, até o momento não foi envolvido com a transmissão da doença (Dégulier 1996).

Após a transmissão o período de incubação varia de 3 a 14 dias até o início de fase febril nos sintomáticos. O início da febre, coincide com a viremia, e é acompanhado por uma série de sintomas inespecíficos, comuns a outras doenças febris, além de consistir o momento no qual o homem é infectante a outros mosquitos que porventura o alcancem. Estes passam a transmitir a doença após 8 a 12 dias (OMS 2009).

1.1.1 Aspectos Clínicos

O espectro de manifestações clínicas desta doença varia desde infecção assintomática ou oligossintomática (a maioria dos infectados), quadro de doença febril aguda (Febre do Dengue) associada à mialgia e exantema e auto-limitada, até forma de febre hemorrágica do dengue (FHD) ou sua consequência mais grave, a síndrome do choque do dengue (SCD) (OMS 1997). A figura 3 sumariza as possibilidades de apresentação clínica descritas pela OMS em 1997, na qual se baseia o Ministério da Saúde (MS) do Brasil (Ministério da Saúde 2007).

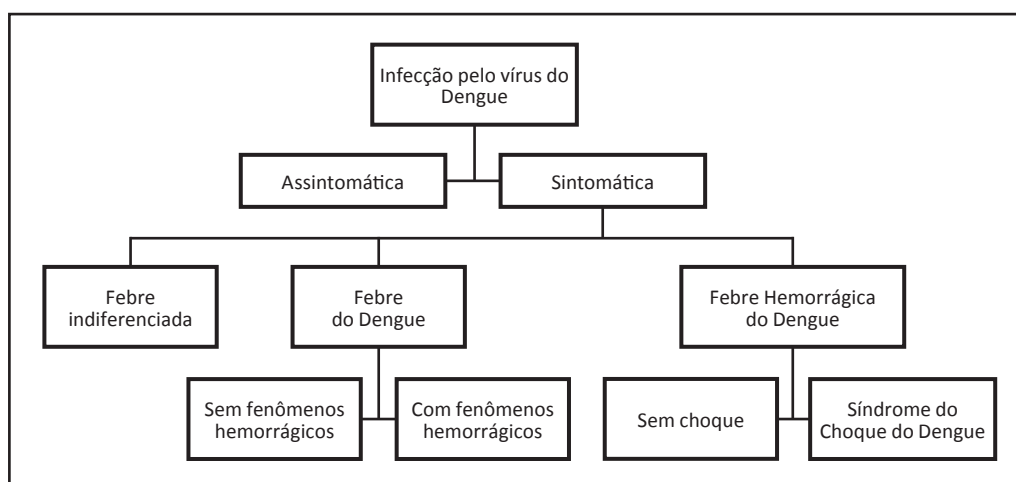


Figura 3: Formas clínicas da infecção pelo Dengue (OMS 1997).

A definição de caso para dengue clássico e febre hemorrágica adotada pela OMS e pelo MS do Brasil (Quadro 1), apesar de apresentar limitações (Deen 2006; Wilder-Smith 2007; Teixeira 2009) visa sistematizar o atendimento, especialmente em períodos epidêmicos quando não é possível confirmar sorologicamente o diagnóstico desta doença em tempo hábil para o manejo seguro de pacientes. O diagnóstico clínico, no entanto, sofre com a inespecificidade dos sintomas, especialmente na fase inicial da doença (fase febril) e é influenciado pela ideia do caráter epidêmico da doença (Phuong 2006), quando qualquer doença febril aguda se transforma em dengue nas emergências de cidades endêmicas como o Rio de Janeiro (Toledo 2006).

Quadro 1: Classificação das formas de apresentação clínica (OMS 1997),

Dengue Clássico (FD):

Febre de até 7 dias e pelo menos dois dos seguintes sintomas:
cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema em paciente que esteve nos últimos 15 dias em local de transmissão de Dengue ou com a presença do vetor

Febre hemorrágica do dengue (FHD):

Dengue clássico e
Plaquetopenia $\leq 100.000/mm^3$ e
Tendências hemorrágicas (prova do laço positiva, petéquias ou sangramentos de pele ou mucosas) e
Sinais de extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar (derrame de cavidades, hipoproteinemia, aumento de 20% do valor do hematócrito basal ou queda em 20% após tratamento

Síndrome do choque do dengue (SCD):

Febre hemorrágica do dengue acrescida de diminuição da pressão de pulso para menos que 20 mmHg ou hipotensão, ou sinais clínicos de choque.

A febre na forma clássica da doença se inicia de forma abrupta e frequentemente é acompanhada de dor retro-orbitária, cefaléia, mialgia (*break-bone fever*). Outros sintomas, também inespecíficos, podem estar presentes como náuseas, vômitos, astenia, dores articulares, diarreia, dor abdominal, odinofagia, alteração do paladar, congestão conjuntival, dissociação pulso-temperatura (à semelhança da febre amarela), linfadenopatia, leucopenia, linfocitose, presença de linfócitos atípicos, aumento de transaminases. Icterícia é incomum e sua presença sugere outro diagnóstico. A duração da febre é de dois a 10 dias, raramente mais que oito dias e esta pode ter caráter bifásico.

O exantema ocorre em 50% dos pacientes, pode ser morbiliforme, maculo-papular, ou purpúrico. Frequentemente é pruriginoso e se inicia concomitante à defervescência. A descrição característica é “ilhas de brancas em mar de pele vermelha” (OMS 2009).

A fase de defervescência é crítica, pois não há preditores clínicos ou laboratoriais do desenvolvimento da febre hemorrágica que sejam suficientemente decisivos. Sangramentos localizados como petéquias, equimoses, púrpura e até de mucosas podem acontecer em pacientes que não preenchem a totalidade dos critérios clínico-laboratoriais para a forma hemorrágica. Esta, por sua vez, se caracteriza por sinais de extravasamento de plasma para o espaço extra-vascular, secundário ao aumento na permeabilidade capilar que resulta do processo inflamatório em resposta à infecção.

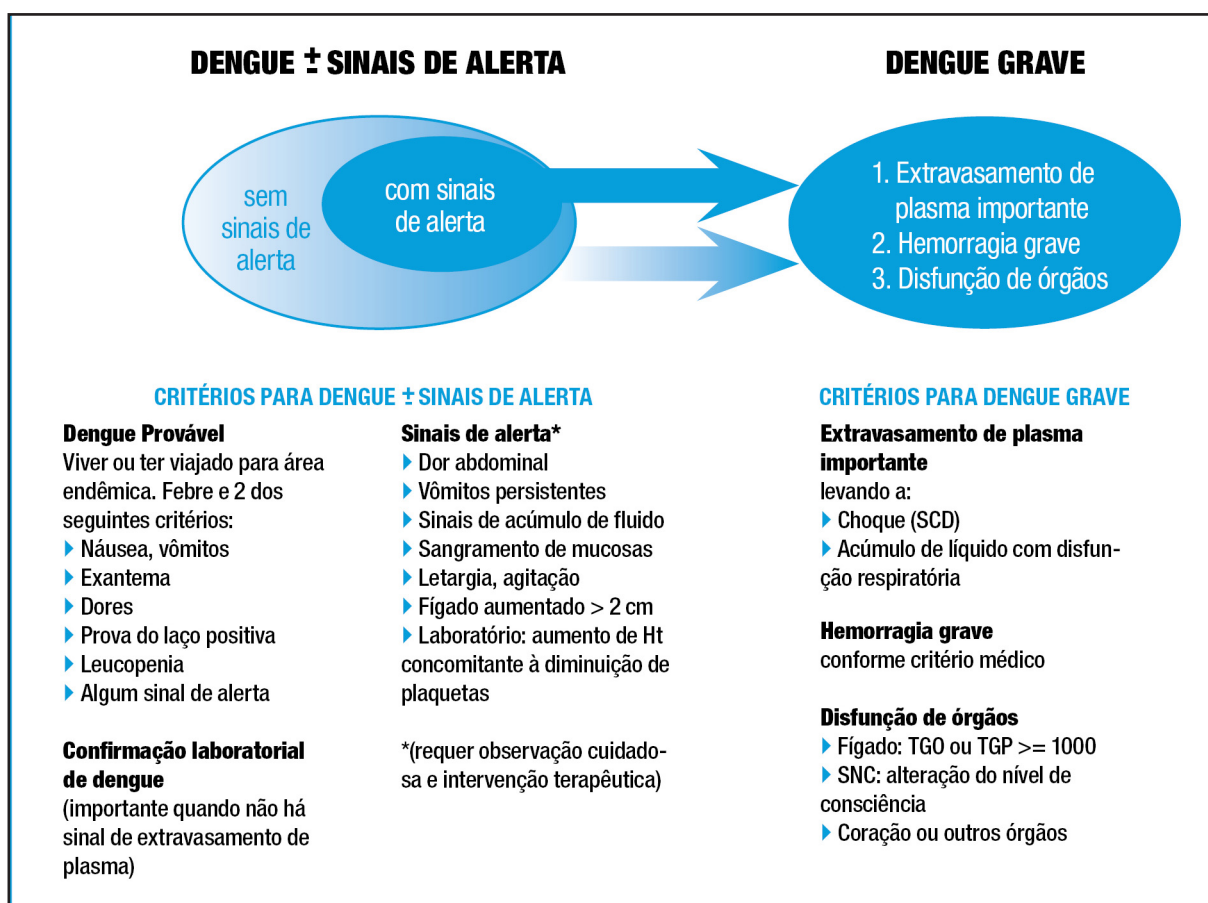
A mobilização de líquido para o terceiro espaço pode ser em maior ou menor grau e responder bem à reposição hídrica. Não há tratamento específico e toda a abordagem é baseada em suporte volêmico e sintomático. A maioria dos pacientes tem rápida recuperação e a doença não deixa sequelas. No entanto, aqueles que apresentam grande perda de líquido a ponto de desenvolverem a Síndrome do Choque do Dengue (SCD) podem ter desfecho desfavorável e até óbito se não forem hidratados de forma adequada em tempo hábil.

A infecção sequencial por diferentes sorotipos aumenta o risco para FHD (Halstead 2007). O vírus se liga a anticorpos heterólogos (formados em infecções anteriores por sorotipos distintos), portanto não neutralizadores, com a formação de imunocomplexos, que facilitam sua entrada no leucócito, multiplicação e disseminação (Amplificação Dependente de Anticorpos, Halstead 1970). Além desta hipótese, acredita-se que a virulência é variável conforme a cepa infectante e entre os quatro sorotipos existentes, o que pode contribuir para o desenvolvimento da forma hemorrágica nas

infecções primárias em alguns pacientes. A intensidade da resposta imunológica à viremia e risco para complicações, conta com fatores individuais do hospedeiro como sexo, extremos de idade, raça, status nutricional, presença de algumas co-morbidades como asma brônquica, tempo decorrido desde a infecção anterior, sequência de sorotipos circulantes, dentre outros (Torres 2005).

Em 2009 a OMS propôs nova classificação para as diferentes formas de apresentação clínica, baseada em sinais de alerta que aparecem antes da fase crítica. O objetivo é permitir uma classificação mais aplicável na prática clínica e que seja mais útil para indicar abordagem terapêutica precoce (Quadro 2).

Quadro 2: Nova classificação das formas de apresentação clínica (OMS 2009).



As alterações laboratoriais que seguem a infecção incluem leucopenia seguida de linfocitose, frequentemente com a presença de linfócitos atípicos. Aumento de transaminases é comum nos pacientes sintomáticos, com níveis de aspartato aminotransferase (AST ou TGO) inicialmente maior que alanina aminotransferase (ALT ou

TGP) e níveis ainda maiores na FHD que na FD (Tsai 2005). Na fase de defervescência a plaquetopenia ocorre como consequência da diminuição pela supressão medular direta, assim como da destruição periférica durante a fase febril e convalescente (Halstead 2007). Hemoconcentração com aumento do hematócrito reflete a proporção do aumento da fragilidade capilar e extravazamento plasmático, além de ser um bom parâmetro para avaliar resposta à hidratação terapêutica de pacientes.

1.1.2 Dengue no Rio de Janeiro

Este estado hoje é responsável por grande parte da totalidade de casos da doença no país. A demanda de atendimentos em unidades de saúde em períodos epidêmicos é tamanha que sobrecarrega os serviços de emergência e de vigilância epidemiológica (Wakimoto 2002, Azevedo 2002).

Nessa região a primeira descrição de FD foi em 1986, no município de Nova Iguaçu, seguido pelo município do Rio de Janeiro neste ano (DEN-1) e nos anos de 1990 (DEN-2), 1998 (DEN-2). Nos anos de 2001 e 2002 com a introdução do sorotipo 3 (DEN-3) a cidade do Rio de Janeiro enfrentou a maior epidemia de sua história em número de casos de FD e FHD. Nova epidemia de menor magnitude ocorreu em 2007 (DEN-3). A epidemia de 2008 (DEN-2) caracterizou-se pelo aumento do número de casos em crianças, suscetíveis a este sorotipo que predominara em anos anteriores ao seu nascimento. O gráfico 1 mostra número de casos suspeitos de Dengue notificados no município do Rio de Janeiro no período recente de 2004 a 2008, com aumento característico das notificações nos meses mais quentes do ano em todos os anos e a apresentação da epidemia, também nesse período, em 2008.

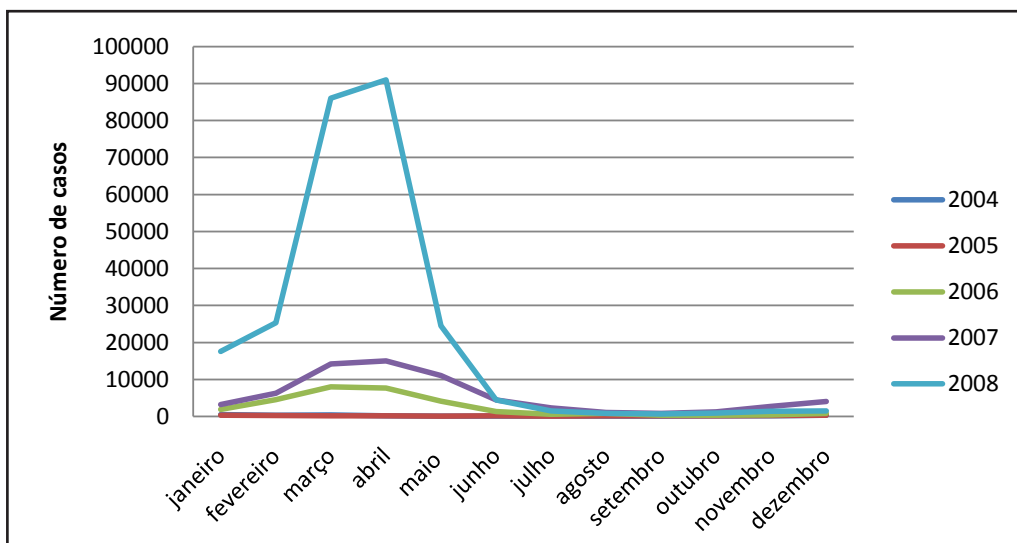


Gráfico 1: Casos de Dengue notificados no Rio de Janeiro (Fonte: Sinan 2009).

1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da febre do dengue na sua fase aguda deve incluir doenças infecciosas comuns em países tropicais como infecção por Influenza, malária, escarlatina, eritema infeccioso, parvovirose, rubéola, sarampo, febre tifóide, leptospirose, endocardite infecciosa, meningococcemia (especialmente quando há exantema petequial e purpúrico), *chikungunya*, infecções por enterovírus e outras viroses hemorrágicas, síndrome purpúricas como Doença de *Kawasaki* e Púrpura de *Henoch-Schonlein*, e doenças não infecciosas como farmacodermias e alergias cutâneas.

O diagnóstico definitivo é feito pela confirmação laboratorial que se baseia na detecção de marcadores da infecção presentes no sangue do paciente em diferentes etapas da doença, por meio de diferentes métodos. De modo frequente amostras pareadas são necessárias para resultados confiáveis. Os métodos mais utilizados são testes sorológicos para detecção de anticorpos contra o vírus dengue, detecção do antígeno NS1, RT-PCR (Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa) para detecção de RNA viral e isolamento viral por cultura (Figura 4).

Após a infecção primária há produção gradual de anticorpos do tipo Imuno-

globulina M (IgM) que pode ser encontrado em 80% dos pacientes após o 5º dia de doença e permanece detectável até 3 meses depois (Gubler 1998). A produção de imunoglobulina G (IgG) se inicia após a de IgM com títulos crescentes nas semanas seguintes. Sua detecção persiste por toda a vida. Na infecção secundária títulos de IgG estão presentes desde o início, mas aumentam nas primeiras semanas posteriores à re-exposição. A produção de IgM neste caso pode ser embotada e seus títulos podem ser indetectáveis ou de rápido decréscimo.

Para detecção de anticorpos utiliza-se Ensaio Imunoenzimático de captura de IgM (MAC-ELISA), ELISA para detecção de IgG, ou Inibição de Hemaglutinação (IH) em amostras pareadas. A infecção aguda pelo Dengue diagnostica-se com este método se o resultado mostrar IgM positivo com relação IgM/IgG maior do que 1 em uma amostra isolada ou aumento maior que quatro vezes dos títulos de IgM em amostras pareadas de fase aguda e convalescência (infecção primária); IgM positivo com relação IgM/IgG menor do que 1, IgM negativo com aumento maior que 4 vezes os títulos de IgG em amostras pareadas (infecção secundária).

Na fase aguda da doença, ainda durante a viremia pode-se recorrer à detecção direta do vírus tanto por meio de isolamento viral em cultura celular ou de mosquito, quanto pela detecção de RNA viral através do RT-PCR. A sensibilidade destes exames varia conforme a metodologia e o estágio em que se encontra a infecção (até quatro a cinco dias). Estes não são métodos laboratoriais acessíveis na maioria dos locais onde é realizado o atendimento nas cidades endêmicas. Sua importância é, dentre outras, permitir a vigilância do sorotipo circulante.

A proteína estrutural NS1 é liberada durante a infecção pelo Dengue e pode ser detectada do primeiro até o nono dia, mesmo na presença de anticorpos IgM (Shu 2004; OMS 2009). Este método permite acesso ao diagnóstico precoce de pacientes em fase inicial da doença, momento em que a detecção de IgM não é possível.

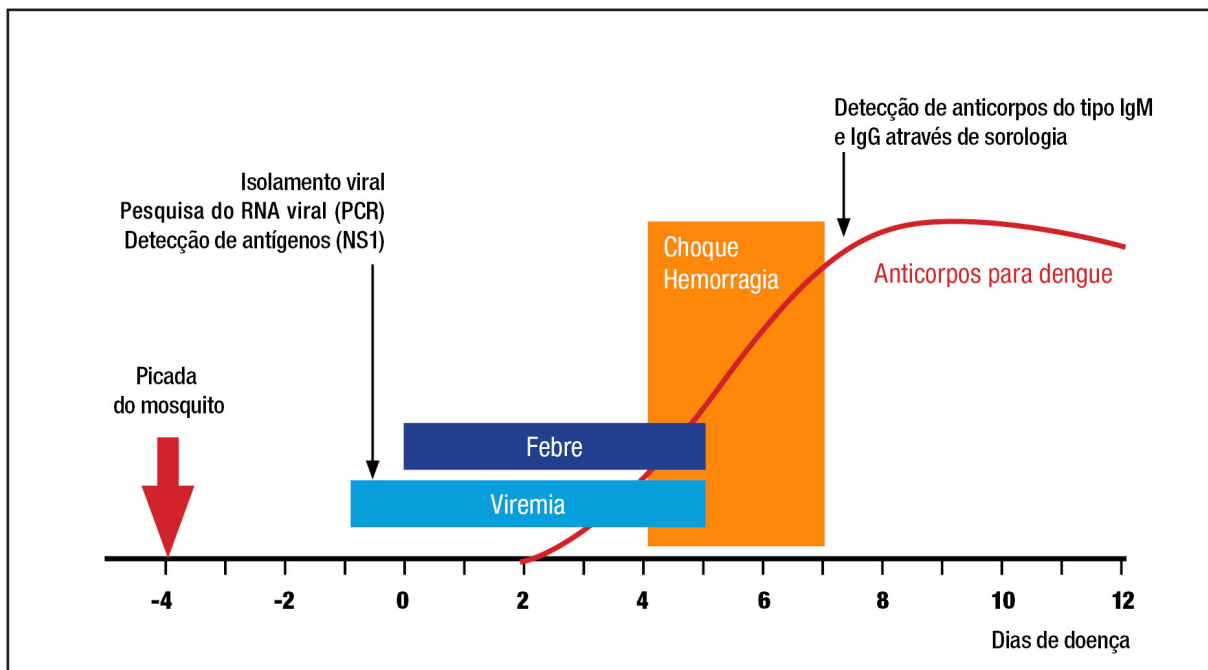


Figura 4: Exames laboratoriais indicados de acordo com o estágio da infecção (adaptado de Halstead 2007).

A confirmação do diagnóstico por sorologia pode demorar alguns dias. Indicadores laboratoriais ideais seriam aqueles disponíveis, simples e precoces que permitissem confirmar a suspeita clínica e indicar a necessidade de hospitalização ou risco de potencial complicação. Sendo assim, o diagnóstico laboratorial da doença frequentemente é tardio e retrospectivo e, muitas vezes requer pareamento de amostras de um mesmo paciente após convalescência. Na maioria das vezes a abordagem inicial leva em consideração dados clínicos e epidemiológicos para a tomada de decisões terapêuticas.

O Ministério da Saúde admite como critério suficiente para confirmação diagnóstica a positividade do IgM em apenas uma amostra na fase aguda na vigência de epidemia, respeitados critérios clínico-epidemiológicos (Ministério da Saúde 2005b, Toledo 2006).

É considerado diagnóstico descartado de Febre do Dengue aquele caso suspeito com duas amostras pareadas negativas para IgM, ou sem aumento dos níveis de IgG medido em intervalo adequado, além de casos com diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica (Ministério da Saúde 2005b).

1.2 ATENDIMENTO À MALÁRIA FORA DA ÁREA ENDÊMICA

Em 2008 ocorreram aproximadamente 243 milhões de casos e mais de 860.000 mortes por malária em todo o mundo (figura 5). Dois bilhões de pessoas vivem sob risco de contrair a doença, a maioria dentre os 20% mais pobres da população global (OMS 2008).

O Brasil é o país que concentra o maior número de casos no Continente Americano. No ano de 2008 foram 313.922 notificações em todo território nacional (Ministério da Saúde 2009).

Em áreas endêmicas sua incidência sofre variações com as estações do ano. Tal sazonalidade está relacionada ao nível das águas dos rios e aos períodos de chuvas e secas, ocorrendo propagação maior da doença no período de chuvas, e decréscimo do número de casos durante a estiagem (Wyse 2006).

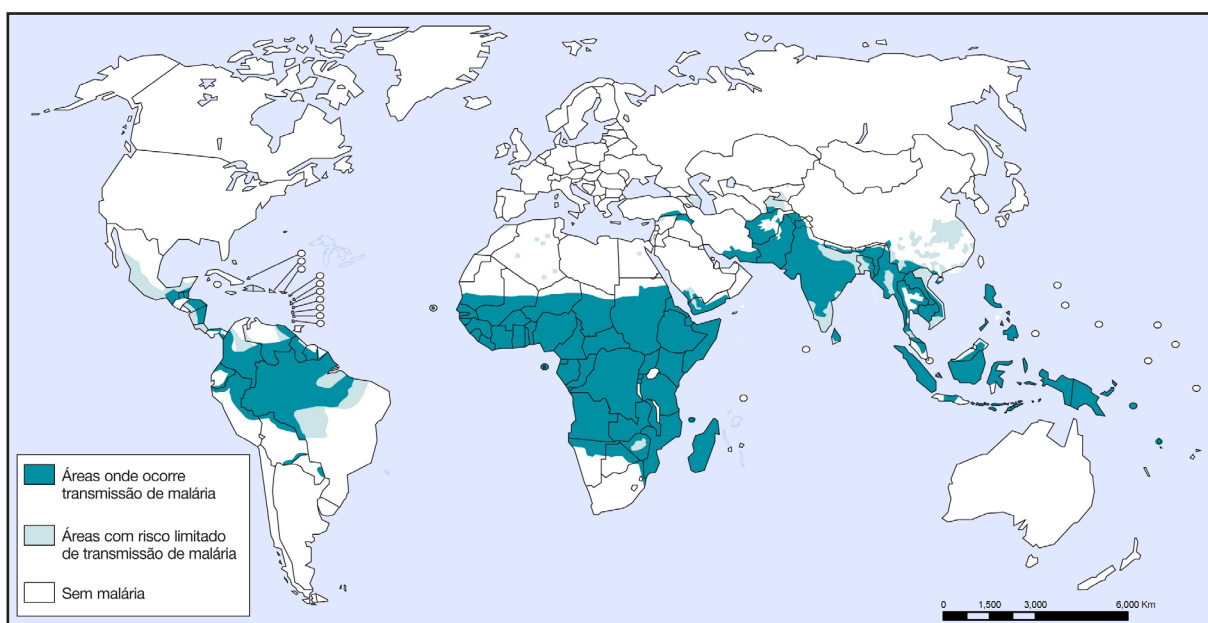


Figura 5: Distribuição global da Malária (OMS 2009).

Os agentes etiológicos da malária humana são protozoários do gênero *Plasmodium*. As espécies presentes no Brasil são *Plasmodium vivax* — cerca de 85% dos casos registrados, *Plasmodium falciparum* — aproximadamente 15% dos casos, e *Plasmodium malariae* — uma pequena porcentagem dos casos, podendo raramente

ocorrer casos por *Plasmodium ovale*, importados de países africanos (não há registros de transmissão autóctone dessa espécie no Brasil).

Recentemente confirmou-se infecção humana, na Malásia e sudoeste da Ásia, pelo *Plasmodium knowlesi*, que, na forma de trofozoíta, é morfológicamente idêntico ao *P. falciparum* e apresenta esquizontes e gametócitos indiferenciáveis do *P. malariae* através do exame microscópico. A diferenciação é feita apenas através de exames moleculares (Singh 2008). O *P. knowlesi* atualmente é considerado como a quinta espécie de plasmódio capaz de infectar o homem. Até o momento não há registro de casos autóctones ou importados diagnosticados no Brasil.

A malária naturalmente adquirida é transmitida por mosquitos fêmeas infectadas do gênero *Anopheles*. Na região Amazônica brasileira o principal vetor é o *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*, extremamente antropofílico e endofílico (figura 6). O criadouro ideal é o cenário constante naquela paisagem de igarapés: grandes coleções de água limpa e parada (Deane 1986).



Figura 6: *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* (Banco de Imagens Fiocruz).

Na região extra-amazônica brasileira são considerados vetores da malária: *Anopheles (Kerteszia) bellator* e *Anopheles (Kerteszia) cruzi*, vetores incriminados na transmissão da chamada “malária de bromélia” (Ueno 2007), *Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis* encontrado em coleções de água salobra (Cerutti 2007) e *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis*. A presença de vetores competentes fora da área endê-

mica justifica a preocupação com o tratamento precoce e controle de cura de casos importados ou, menos frequentemente, autóctones nesta região.

O tempo médio de incubação da malária é de 12 dias para o *P. falciparum*, 14 dias para o *P. vivax* e 30 dias para o *P. malariae*. Algumas cepas de *P. vivax*, em zonas temperadas ou subtropicais, podem apresentar um período de incubação prolongado, acima de oito meses (Ministério da Saúde 2007).

De forma alternativa, pode haver transmissão da malária por transfusão de hemoderivados de pessoas infectadas (Saez-Alquézar 1998), uso compartilhado de seringas e por acidente com materiais pérfuro-cortantes (Shin Shiang 1991). A transmissão congênita, pouco frequente, ocorre em consequência da mistura do sangue materno com o fetal (Suárez-Mutis 2005).

Os mosquitos se infectam quando picam o homem portador gametócitos circulantes no sangue em número suficiente para que este, ao sugá-lo, possa ingerir gametócitos de ambos os sexos. O mosquito permanece infectante durante toda a sua vida. A transmissão por hemoderivados pode ocorrer se houver formas assexuadas no sangue.

A malária é a causa mais comum de morte por doenças infecciosas em viajantes, e também a causa mais frequente de febre após viagem a países em desenvolvimento (Hill 2006). O deslocamento populacional leva indivíduos nunca parasitados ao primeiro contato com o parasito (primo-infecção), fato que, além de constituir fator de risco para o desenvolvimento de doença grave, com maior tendência a complicações, pode levar a uma resposta parasitária mais lenta ao tratamento (Pinelli 1996).

Todo indivíduo ao viajar para área de transmissão de malária deve receber orientações sobre métodos de prevenção, que incluem: consciência do risco, evasão de picadas de mosquito, quimioprofilaxia quando indicado por especialista e alerta aos sintomas. Ao aparecimento de febre, o viajante deve procurar atendimento médico informando sua história de viagem e o profissional de saúde deve indicar pesquisa de plasmódio independente do período entre a exposição e o início dos sintomas (Hill 2006). Viajantes tendem a menosprezar sintomas iniciais da doença, inespecíficos, durante a viagem ou ainda, após retornar, encontram dificuldade para conseguir atendimento específico, o que aumenta a letalidade da doença na área não endêmica (OMS 2005).

No Brasil a letalidade da malária pode ser mais de setenta vezes superior na região extra-amazônica em comparação com a Região Amazônica (Daniel-Ribeiro 2008), principalmente em decorrência do diagnóstico tardio ou errado quando retornam ao seu local de origem. De modo geral, indivíduos não residentes em área endêmica são mais suscetíveis à infecção grave, excetuando-se situações particulares como indivíduos portadores de anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias.

1.2.1 Distribuição dos casos no Brasil

Aproximadamente 99,9% dos casos de malária estão concentrados na Amazônia Legal (Ministério da Saúde 2008) composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. A maioria dos casos ocorre em áreas rurais e semi-rurais, mas pode ocorrer em áreas urbanas, principalmente na periferia das grandes cidades (Ministério da Saúde 2007).

Em relação a outros países, destacam-se os vizinhos da América do Sul (Guiana Francesa, Suriname e Paraguai) e os países do continente africano (Ministério da Saúde 2006).

A região extra-amazônica apresenta casos autóctones relatados na literatura como de difícil diagnóstico, em decorrência de um espectro variado de manifestações clínicas e pela escassa divulgação do problema nessa área. Na região Sudeste, casos esporádicos de autoctonia têm sido registrados no estado de São Paulo e região da Mata Atlântica dos estados do Espírito Santo e do Rio de Janeiro. Estes casos são caracterizados como de curso benigno, baixa parasitemia e sintomatologia leve (Marques 2008; Branquinho 1997; Cerutti 2007).

1.2.2 Aspectos Cínicos

A tríade clássica de sintomas é composta por febre com calafrios e cefaléia. A fase inicial, no entanto, pode mostrar mal estar, náuseas, tonturas, cansaço, mialgia, sudorese, sintomas inespecíficos e comuns a outras doenças infecciosas.

O ataque paroxístico típico inicia-se com calafrios que dura de 15 minutos a uma hora, seguidos por fase febril que pode atingir temperatura de 40°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre redução da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa. Segue-se um período de ausência dos sintomas com sensação indefinida de bem estar e certo grau de prostração. A febre posteriormente pode assumir caráter intermitente, dependendo do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio. A cada 48 horas para *P. falciparum* e *P. vivax*, o que caracteriza a chamada febre terçã, e a cada 72 horas para *P. malariae* o que caracteriza a febre quartã. Este sintoma se relaciona com a liberação de merozoítos no sangue pelas hemácias rompidas, ao final da esquizogonia.

A apresentação clínica da doença pode ser alterada pelo uso de medicamentos profiláticos ou aquisição de imunidade. Muitos desses sintomas como a intermitência da febre podem ou não estar presentes. Além disso, sintomas atípicos como disenteria ou queixas respiratórias altas podem ser relatados e confundir o clínico não familiarizado com a amplitude de apresentações possíveis.

Em geral, os chamados acessos maláricos são acompanhados de debilidade física e ao exame físico é frequente encontrar o baço palpável, dor no hipocôndrio direito, icterícia, anemia. São sinais clínicos indicativos de pior prognóstico e podem preceder formas graves e complicadas da infecção: hipoglicemia, convulsão, vômitos repetidos, dor abdominal forte, hiperpirexia, icterícia, sonolência e distúrbios da consciência.

Em 1990, a OMS estabeleceu critérios para a malária grave por *P. falciparum*, revistos em 2000 e adotados também pelo Ministério da Saúde do Brasil: prostração, alteração da consciência, dispnéia ou hiperventilação, convulsões, hipotensão arterial ou choque, edema pulmonar, hemorragias, icterícia, hemoglobinúria, hiperpirexia (>41°C), oligúria (Trampuz 2003). As alterações laboratoriais usadas como critério de

gravidade são: anemia grave (hemoglobina menor que 7,0 g/dL em adultos), insuficiência renal, hipoglicemia (glicemia menor que 22 mmol/L), hiperlactatemia (lactato maior que 5,0 mmol/L), acidose metabólica (ph menor que 7,35 com bicarbonato plasmático menor que 15 mmol/L), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total maior ou igual a 3 mg/dL) e hiperparasitemia (maior ou igual a 4% de hemácias parasitadas em indivíduos não imunes) (OMS 2000; Ministério da Saúde 2009).

Todo paciente diagnosticado com malária deve ser avaliado para qualquer um desses sinais ou sintomas que sugerem risco aumentado de complicações. Nestes casos o tratamento deve ser preferencialmente em unidade hospitalar por via parenteral. Fatores de risco associados a pior prognóstico incluem: primo infecção, atraso no tratamento e gravidade da doença na admissão (coma, insuficiência renal aguda, choque e edema pulmonar). Em regiões com alta transmissão da doença, a malária grave ocorre predominantemente em crianças pequenas (entre um mês e cinco anos). Fora de área endêmica, rotineiramente a malária grave ocorre em viajantes não imunes retornando de áreas endêmicas (Trampuz 2003).

A infecção por *P. vivax* é reconhecida na literatura como uma doença benigna, que cursa com sintomas brandos e baixa parasitemia em comparação com o *P. falciparum* (Daniel-Ribeiro 2008). Nos últimos anos, casos graves têm sido relatados em várias partes do mundo, incluindo a Região Amazônica Brasileira, sem que os mecanismos fisiopatogênicos sejam conhecidos, mas especialmente associados à primo infecção (Alecrim 2000 *apud* Suárez-Mutis 2005). Um dos eventos de malária complicada mais frequentes na infecção por *P. vivax* é a anemia, bem como trombocitopenia intensa (contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³) e, mais raramente ruptura esplênica, malária cerebral e edema pulmonar (Suárez-Mutis 2005).

1.2.3 Diagnóstico

O elemento fundamental para o diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como não endêmicas, é pensar na possibilidade da doença. Como a distribuição geográfica da malária não é homogênea, torna-se importante durante a anam-

nese resgatar informações sobre a área de residência, relato de viagens ou exposição à área de mata. Além disso, é importante colher informações sobre transfusões de sangue, compartilhamento de agulhas em usuários de drogas injetáveis e transplante de órgãos pensando na possibilidade de formas alternativas de infecção.

O diagnóstico de certeza só é possível através da demonstração do parasita no sangue periférico do paciente por microscopia. A identificação precisa da espécie infectante é fundamental para a escolha do tratamento adequado da pessoa enferma.

A confirmação da suspeita assegura ao paciente a cura clínica com consequente prevenção da evolução para formas mais graves e complicações que incluem tempo de hospitalização prolongado, infecções bacterianas associadas e até mesmo óbito (Sarkar 2009).

A técnica padrão utilizada para o diagnóstico da malária é baseada na detecção microscópica dos parasitos no sangue através de lâminas com gota espessa e distensão sanguínea coradas pelo *Giemsa* ou *Field*. Esse procedimento permite a quantificação da parasitemia, é barato, rápido, porém requer considerável habilidade técnica na leitura das lâminas para um diagnóstico correto, especialmente nos casos de baixa parasitemia (Speers 2003) e nas infecções mistas (Farcas 2004). A sensibilidade do método microscópico varia conforme a parasitemia e a habilidade técnica do examinador (McKenzie 2003). Microscopista muito experiente pode detectar limites mínimos de até 10 parasitas/ μ l de sangue embora se considere como mais comum com a prática clínica limites de 100 parasitas/ μ l (Grobusch 2008). A gota espessa é cerca de 30 vezes mais sensível que a distensão sanguínea na detecção da infecção malárica, mas a segunda permite a diferenciação específica a partir da análise de sua morfologia e das alterações provocadas no eritrócito infectado. A distensão sanguínea é especialmente importante no diagnóstico de infecções mistas ou nas infecções por *P. malariae*, que pode ser confundido com *P. vivax* quando se utiliza apenas a gota espessa como técnica diagnóstica (Ministério da Saúde 2005a).

Fora da área endêmica, há limitação quanto aos locais de atendimento que possuam técnicos habilitados para o diagnóstico e, normalmente, os pacientes são encaminhados para locais de referência. Não é incomum relatos de casos de atendimentos prévios em unidades de saúde não especializadas com diagnóstico laboratorial falso negativo feito por microscopia ou, ainda, com a utilização exclusiva de

testes rápidos de diagnóstico de infecção pelo plasmódio, baseados na detecção de anticorpos contra proteínas parasitárias e com risco considerável de resultados falso-negativos (Nothdurft 2008).

O diagnóstico molecular por PCR (reação em cadeia da polimerase) é útil nos casos em que a parasitemia encontra-se abaixo do nível de detecção microscópica (Zalis 1996; Torres 2006), podendo ser uma ferramenta para o diagnóstico precoce de recaída ou resistência do parasita às terapias atualmente disponíveis.

De modo geral, todo viajante com febre proveniente de área endêmica para malária ou que possua relato de visita a área de Mata Atlântica, transfusão de hemoderivados ou uso de drogas endovenosas deve ter solicitada a pesquisa microscópica do plasmódio, independente do período de incubação e de outros sinais e sintomas associados. É importante que profissionais de saúde estejam cientes do risco do adiamento do diagnóstico em áreas onde é incomum a ocorrência da doença e encaminhem estes pacientes para unidades de referência para o diagnóstico de forma imediata.

1.3 ATENDIMENTO AMBULATORIAL DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS

Para adotarmos medidas de prevenção diante da iminência de surtos não basta apenas o controle dos casos notificados, mas também o estabelecimento de unidades de vigilância, especializadas e com recursos disponíveis, para atuar como sentinelas na detecção precoce do agravo de interesse. Muitas vezes pacientes não sabem que local devem procurar em caso de suspeita de determinada doença e acabam em unidades de emergências lotadas onde o potencial de diagnóstico é menor e o de disseminação de patógenos transmissíveis maior.

O Ministério da Saúde instituiu por meio da portaria MS/GM no 2529, de 23 de novembro de 2004, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar, com o objetivo de ampliar a detecção, notificação e investigação das doenças de notificação compulsória e de outros agravos emergentes e re-emergentes. Em 2005, no estado do Rio de Janeiro, 13 hospitais aderiram ao subsistema e 25 núcleos hospitalares foram implantados em algumas unidades de saúde, dentre elas o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) que funciona no campus da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) desde sua fundação em 1918. A missão do Instituto é estudar as doenças infecciosas através de projetos de pesquisa e ensino, integrados a programas de atendimento (www.ipecc.fiocruz.br).

Em 2004 o atendimento ambulatorial de DFAs foi criado no IPEC, com o objetivo inicial de detecção de formas não usuais de Febre do Dengue e do surgimento de patógenos emergentes na cidade do Rio de Janeiro através da classificação sindrômica (Figura 7) dos pacientes referenciados com febre. Até hoje a maioria dos atendimentos é de pacientes com suspeita de Febre do Dengue. A partir deste mesmo ano o ambulatório se estabeleceu como pólo de referência para viajantes com febre e para diagnóstico e tratamento da Malária na região extra-amazônica. Eventualmente são realizados atendimentos de outras DFAs como doenças exantemáticas, leptospirose, hepatites agudas, outras doenças bacterianas e doenças emergentes como Influenza H1N1 epidêmico.



Figura 7: Fluxograma de exames laboratoriais solicitados de acordo com a classificação sindrômica dos pacientes.

A equipe do ambulatório atende todos os dias pacientes febris com os mais diversos quadros (Figura 8), referenciados de unidades básicas de saúde, hospitais secundários e terciários, encaminhados por secretarias de vigilância epidemiológica de municípios vizinhos, de embaixadas e consulados, ou aqueles que vêm por demanda espontânea. O atendimento é basicamente ambulatorial, oferecido diariamente e com atendimento médio de 25 a 40 pacientes por semana. Em períodos de epidemia de Dengue o número de atendimentos semanal sobe para 50 a 100. A unidade não dispõe de serviço de emergência, embora casos agudos de DFA sejam atendidos prontamente.

febre (266) dor no corpo (146) dor de ca-
beça (120) dor nas costas (17) dor nas juntas (13)
manchas na pele (13) mal estar (9) calafrios (8) cansaço (8)
dor nos olhos (8) tonteira (8) coceira (7) dor de garganta (6)
dor na barriga (5) dor nas pernas (5) prostração (5) tosse (5) diarreia (4)
dor lombar (3) dor na coluna (3) enjoo (3) fraqueza (3) dor na vista (2) dor nos ossos (2)
moleza no corpo (2) mordida de carrapato (2) vômitos (2) aparecimento de caroço (1) ardência nos olhos (1)
cara vermelha (1) caroço no corpo (1) caroço no pescoço (1) cólica (1) dor de estômago (1) dor muscular (1) dor na nuca (1)
dor na panturrilha (1) falta de apetite (1) falta de ar (1) incômodo nas mãos (1) indisposição (1) levei uma surra (1) nariz sangrou (1)
olhos pesados (1) passei mal (1) pé doendo (1) pele amarela (1) manchas no corpo (1) vista pesada (1)

Figura 8: Principais queixas relatadas por pacientes encaminhados ao Ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC, FIOCRUZ no período de 2004 a 2008.

1.4 JUSTIFICATIVA

Muitas das doenças febris agudas são inespecíficas quanto à apresentação e acabam tratadas de forma genérica com medicação sintomática ou antibioticoterapia empírica (Wilde 2007). Muitas outras assemelham-se entre si levando a confusões diagnósticas e erros de conduta que podem ser fatais. Em época de epidemia do Dengue outra doença também frequente na nossa cidade, a meningococemia, é confundida algumas vezes com a forma hemorrágica desta arbovirose, embora ocorra com maior frequência nos períodos de inverno. Em regiões endêmicas para malária é comum o confundimento de sua forma inicial com outras DFAs, até mesmo com a FD.

As febres hemorrágicas e as doenças exantemáticas contemplam, por exemplo, um amplo espectro de apresentações clínicas e de agentes etiológicos que demandariam a identificação específica para a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas diversas (Carneiro 2007). A ausência deste processo de investigação etiológica reduz a eficiência das ações de controle de agravos de potencial epidêmico. A diferenciação precoce entre a Febre do Dengue e outras DFAs ajuda profissionais de saúde a identificar quais pacientes necessitam de monitorização ou reavaliação contínuas a fim de evitar uma evolução indesejada, sobretudo se for evitável (Azevedo 2002).

O diagnóstico clínico de Dengue no início do quadro febril, no entanto, é dificultado pela inespecificidade dos sinais e sintomas. O conhecimento destes e a comparação da frequência com que ocorrem com a dos sinais e sintomas de outras DFAs pode contribuir para a construção futura de modelos diagnósticos baseados em sinais clínicos precoces da doença. Há poucos trabalhos que relatem a ocorrência no Rio de Janeiro de outras DFAs comuns, muito menos que descrevam sua apresentação clínica e apontem a proporção de casos confirmados laboratorialmente, provavelmente pela dificuldade de acesso a técnicas laboratoriais adequadas em unidades de emergência, onde são realizados grande parte desse tipo de atendimento.

O diagnóstico laboratorial na maioria das vezes é inacessível. Considerando a gravidade potencial da infecção pelo Dengue, decisões diagnósticas e terapêuticas devem ser tomadas com base na suspeita clínica, usualmente de baixa acurácia na identificação de casos suspeitos (Gubler 2002). Portanto, identificar sinais, sintomas

e achados laboratoriais que auxiliem na construção de critérios para a identificação precoce de casos de Dengue entre pacientes com DFA é fundamental.

Nos países em desenvolvimento uma estratégia para melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia das doenças infecciosas é a criação de unidades-sentinela capacitadas para a identificação de agentes infecciosos de maior relevância clínico-epidemiológica (Crump 2003). Particularmente em regiões como o Município do Rio de Janeiro, onde a FD é endêmica, a intensificação da vigilância clínica nessas unidades tem sido preconizada como forma de detectar precocemente mudanças na frequência da doença e do sorotipo circulante. As informações obtidas nessas unidades podem subsidiar a criação de protocolos clínicos com orientações para o uso racional de testes laboratoriais e tratamentos empíricos em unidades de saúde não especializadas (Archibald e Reller 2001).

O presente trabalho visa aproveitar a localização central da FIOCRUZ, unidade sentinela acessível à maior parte da população da cidade, e sua estrutura, que oferece facilidade diagnóstica, para analisar a acurácia do diagnóstico clínico de Febre do Dengue feito pelo especialista em doenças infecciosas. Esperamos também encontrar a proporção de casos confirmados laboratorialmente dentre aqueles com suspeita presuntiva de Dengue no momento da apresentação ao hospital e mostrar a prevalência das outras DFAs atendidas no período do estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever a prevalência das principais doenças febris agudas de pacientes atendidos pelo programa de DFA do IPEC no período de agosto de 2004 a dezembro de 2008.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sócio-demográficas dos pacientes atendidos pelo programa de Doenças Febris Agudas do IPEC.
- Determinar a frequência de sinais e sintomas clínicos e alterações laboratoriais das principais doenças diagnosticadas no período do estudo.
- Comparar a frequência dos sinais e sintomas presentes no Dengue e nas demais doenças atendidas no ambulatório de DFA.
- Determinar a acurácia do diagnóstico clínico de Dengue comparando a proporção de casos confirmados laboratorialmente com não confirmados dentre os pacientes com suspeita clínica de Dengue.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado utilizando as informações referentes às consultas ambulatoriais realizadas pela equipe de atendimento do ambulatório de Doenças Febris Agudas no IPEC, FIOCRUZ.

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo de uma série de casos atendidos em serviço de referência para Doenças Febris Agudas no período de agosto de 2004 a dezembro de 2008.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os casos correspondem a uma amostra de conveniência selecionada em consultas do serviço seguindo os seguintes critérios de inclusão:

- Maiores de 12 anos de idade
- Ambos os sexos
- Atendidos no Ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC de agosto de 2004 a dezembro de 2008
- Relato de febre de até 10 dias de duração na data da primeira consulta
- Procura espontânea da unidade ou referência de unidades privadas ou públicas de saúde no estado do Rio de Janeiro

Da mesma forma, os seguintes critérios de exclusão foram utilizados:

- Ausência de febre há mais de cinco dias na data da primeira consulta
- Febre iniciada há mais de 10 dias na data da primeira consulta
- Suspeita de tuberculose
- Ausência de relato de febre
- Presença de foco febril evidente (por exemplo, celulite, abscesso)
- Pacientes psiquiátricos, com transtornos de comportamento ou que não permitiam a coleta de informações por distúrbios de comunicação ou falta de fluência na língua portuguesa ou outro idioma compreendido pelo médico assistente.

3.3 COLETA DE DADOS

Os pacientes foram atendidos seguindo os procedimentos de rotina de uma consulta médica como: anamnese dirigida, exame físico padronizado e coleta de dados para a análise. As informações foram registradas no sistema informatizado do hospital e no instrumento elaborado para entrevista, um questionário desenvolvido para o protocolo de vigilância sindrômica das Doenças Febris Agudas (Anexo I).

O instrumento (questionário) contém questões fechadas sobre a presença de sinais e sintomas relevantes para o diagnóstico diferencial das DFAs, além de informações sócio-demográficas, epidemiológicas e de história patológica pregressa. Os questionários foram preenchidos desde a primeira consulta, antes dos resultados de exames de confirmação etiológica e em consultas subsequentes de reavaliação. No final da primeira consulta o médico formulava e registrava sua hipótese clínica.

Para esse estudo as variáveis de interesse foram selecionadas do instrumento de registro de dados, descrito acima, utilizado pelos médicos do serviço. Foram selecionadas para análise as informações clínicas (sinais, sintomas e exames laboratoriais) referentes apenas à primeira consulta (admissão) do paciente. Foram excluídas aquelas variáveis com número de respostas não preenchidas (*missings*) superior a

30%. No momento da descrição de resultados as variáveis foram analisadas como dicotômicas (presente/ ausente). Nesse trabalho não foi feita análise de intensidade dos sinais e sintomas registrada nos questionários.

Os questionários constituem o banco de dados do serviço, são digitalizados e encontram-se armazenados respeitando às regras de sigilo médico.

3.4 EXAMES LABORATORIAIS

Exames laboratoriais inespecíficos solicitados de rotina englobam hemograma completo, VHS (velocidade de hemossedimentação), uréia, creatinina, glicose, eletrólitos, albumina, CK (creatinquinase), hepatograma. Exames para confirmação etiológica (exames específicos) foram solicitados de acordo com a suspeita clínica: sorologias, culturas/hemoculturas para germes comuns, exames microscópicos (gota espessa e distensão sanguínea para suspeitas de malária), métodos moleculares como PCR para detecção de material genético de *Plasmodium sp.*

Os exames específicos foram realizados no IPEC pelos Laboratórios de Parasitologia, Imunodiagnóstico, Microbiologia, Micologia ou em outras unidades do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) como o Laboratório de Referência Nacional em Leptospirose, Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses e o Centro de Pesquisa e Diagnóstico de Malária (CPDMAL).

A sorologia de Dengue foi solicitada como rotina para todos os pacientes atendidos com relato de febre menor que dez dias, mesmo quando esta não era a hipótese clínica principal.

Os pacientes atendidos com suspeita de Dengue com até cinco dias de febre, além dos métodos diagnósticos convencionais de sorologia e detecção de antígeno NS1, tinham alíquota de sangue enviado para o Laboratório de Flavivírus do IOC para isolamento viral e PCR. Os exames de detecção de NS1 e sorologia foram realizados no laboratório de Imunodiagnóstico do IPEC (Dengue NS1 AG Atrip, marca BIO RAD ou Dengue Duo Teste, marca BIOEASY, ambos métodos imunocromáticos para detecção do antígeno NS1 e Dengue IgM ELISA de captura, marca PAN BIO, Dengue

IgG indireto ELISA, marca PAN BIO para detecção de anticorpos).

3.4.1 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de Dengue

Para este estudo foram considerados como casos laboratorialmente confirmados de Dengue aqueles pacientes com história clinico-epidemiológica compatível e exame de NS1, IgM em uma ou mais amostras, PCR ou isolamento viral positivos. Foram considerados como resultado negativo de Dengue aqueles pacientes que não apresentaram os critérios acima para caso confirmado e casos suspeitos que não completaram a investigação.

3.4.2 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de Malária

Foram considerados casos laboratorialmente confirmados de Malária aqueles com gota espessa ou esfregaço positivos para a detecção do parasita. Embora o teste rápido (OptiMal) seja disponível e realizado de rotina em nossa unidade, não foi levado em consideração isoladamente para confirmação do diagnóstico de Malária.

3.4.3 Critério de confirmação laboratorial do diagnóstico de outras Doenças Virais Agudas (DVAs) e demais DFAs

Para as demais etiologias foi considerado caso laboratorialmente confirmado aquele com sorologia ou PCR positivos (Rubéola, Citomegalovírus, Toxoplasmose, infecção por Epstein-Barr, Hepatite Viral, Febre Maculosa, Leptospirose, infecção por Parvovírus B19), aquele com detecção bacteriológica por meio de cultura de espécimes biológicos (coproculturas, hemoculturas, urinocultura) ou detecção parasitológica

por meio de exame direto para pesquisa de protozoários de trato gastrointestinal.

Os pacientes com suspeita clínica de infecção por vírus respiratórios como Influenza e Adenovírus, assim como suspeita de infecção por Enterovírus foram agrupados nesta análise dentre os pacientes “sem diagnóstico confirmado” embora sua evolução clínica tenha corroborado para a afirmação da hipótese clínica, devido à indisponibilidade de métodos laboratoriais confirmatórios em nossa unidade.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Foram incluídos 550 questionários na análise. Cada questionário corresponde a um paciente atendido. Os dados compilados foram digitados utilizando o programa de entrada de dados EpiData Entry (*software* versão 3.1) e exportados para o programa de análise estatística SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* SPSS-WIN versão 16.0).

Inicialmente foi avaliada a frequência simples das seguintes variáveis de interesse: sexo, idade, cor, escolaridade, tipo de abastecimento domiciliar de água, presença de co-morbidades, relato de viagem, município de residência, presença de sintomas, presença de sinais ao exame físico, presença de casos semelhantes (contactantes), contato com ratos, contato com água de enchente, principais diagnósticos laboratoriais realizados no período do estudo.

Posteriormente os casos foram agrupados para análise comparativa de sinais e sintomas em cinco grandes grupos conforme o diagnóstico laboratorial final. A divisão priorizou o agrupamento de doenças com espectro clínico semelhante entre si, visando aumentar o número daquelas menos frequentes e permitir a comparação com o grande número de casos de Dengue.

A seguir a descrição dos cinco grupos:

- GRUPO 1: Diagnóstico confirmado de Dengue

- GRUPO 2: Diagnóstico confirmado de Malária

- GRUPO 3: Diagnóstico confirmado de outras Doenças Virais Agudas (Rubéola, infecção por Parvovírus B19, infecção aguda por HIV, Varicela, Hepatite Viral, infecção por CMV, EBV, meningite viral)

- GRUPO 4: Diagnóstico confirmado de outras etiologias (Rickettsiose, Leptospirose, Toxoplasmose aguda, Febre tifóide, Shigellose, pneumonia, pielonefrite outras doenças não infecciosas)

- GRUPO 5: Pacientes sem diagnóstico laboratorial concluído (suspeitas de dengue sem comprovação sorológica, prováveis viroses respiratórias sem diagnóstico laboratorial, febre de origem indeterminada)

As frequências das variáveis categóricas como sinais e sintomas dos pacientes com Dengue foram comparadas aos dos grupos etiológicos de Malária, Doenças Virais Agudas (DVA) e ao grupo de pacientes sem diagnóstico concluído. Para essa comparação foi utilizado o método do Chi-quadrado (χ^2). Nas variáveis cuja frequência foi menor que cinco foi utilizado alternativamente o Teste de Fisher (*Fisher's Exact Test*).

Para as variáveis contínuas como exames laboratoriais analisou-se a diferença entre as médias dos resultados encontrados nos pacientes com Dengue, Malária, DVAs e no grupo de pacientes sem diagnóstico concluído. Primeiramente verificou-se a normalidade de sua distribuição utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov e a construção de histograma. Para as variáveis com distribuição normal (hematócrito, plaquetas, segmentados e linfócitos) utilizou-se o teste t de Student para a comparação entre as médias. Para análise das variáveis que não apresentaram distribuição normal foi utilizado com esse mesmo objetivo o teste de Mann-Whitney.

Por último a acurácia do diagnóstico clínico de Dengue foi avaliada comparando a proporção de casos confirmados laboratorialmente com não confirmados, dentre os pacientes suspeitos. Uma tabela do tipo 2 x 2 foi montada com o objetivo de calcular o Valor Preditivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN) do diagnóstico clínico do especialista nesta unidade de saúde. Inicialmente foi feita a análise para todos os atendimentos

no período do estudo de pacientes com Dengue e, posteriormente, em separado para atendimentos realizados apenas nos períodos epidêmicos.

3.6 ORÇAMENTO E EQUIPE

Este trabalho não utilizou gastos extras para sua realização, além dos previstos no orçamento anual do Laboratório de Doenças Febris Agudas, assim como na realização de exames laboratoriais. A equipe envolvida é vinculada ao Ambulatório de DFA do IPEC.

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho foi realizado como um desdobramento natural do estudo de Vigilância Epidemiológica de Doenças Febris Agudas/Dengue, já em execução no IPEC desde 2004.

Os dados utilizados neste estudo foram extraídos do questionário que, assim como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido correspondente, foi aplicado e desenvolvido para o projeto Detecção de Formas não Usuais de Dengue a Partir da Vigilância Sindrômica das Doenças Febris Agudas, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (SISNEP/CEP/IPEC 0026.0.009.000-07) do IPEC à ocasião de sua implantação.

O presente trabalho não prevê uso de amostras biológicas estocadas.

Os pacientes com critérios de inclusão preenchidos que não quiseram participar do projeto, assim como aqueles que apresentaram um ou mais critérios de exclusão, não tiveram seus dados clínicos e exames laboratoriais incluídos na análise. Foi garantido nesse grupo o atendimento normal pelo ambulatório até a alta que seguiu critérios clínicos do especialista.

A análise de variáveis foi feita a partir de informações do banco de dados de forma sigilosa e sem utilizar identidade dos pacientes.

Os questionários foram guardados em local próprio onde somente a equipe médica tem acesso às informações pessoais.

A autora não tem qualquer conflito de interesse a declarar.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

As características da população do estudo, selecionada dentre os atendimentos realizados no período de 2004 a 2008, estão detalhadas na Tabela 1. Dentre os 550 pacientes incluídos, nota-se o predomínio de adultos jovens (mediana de idade 33, com variação de 12 a 80 anos), distribuição semelhante entre os sexos, predomínio da cor branca e escolaridade acima do nível médio (Figura 9).

A maioria dos pacientes tem acesso à rede geral de distribuição de água e esgoto. A comorbidade mais frequentemente relatada foi história de rinite alérgica. Nota-se um percentual relativamente elevado (9,7%) de pacientes que relataram imunodeficiência devido ao grande número de pacientes soropositivos para HIV acompanhados na Instituição onde foi realizado o estudo (IPEC, FIOCRUZ).

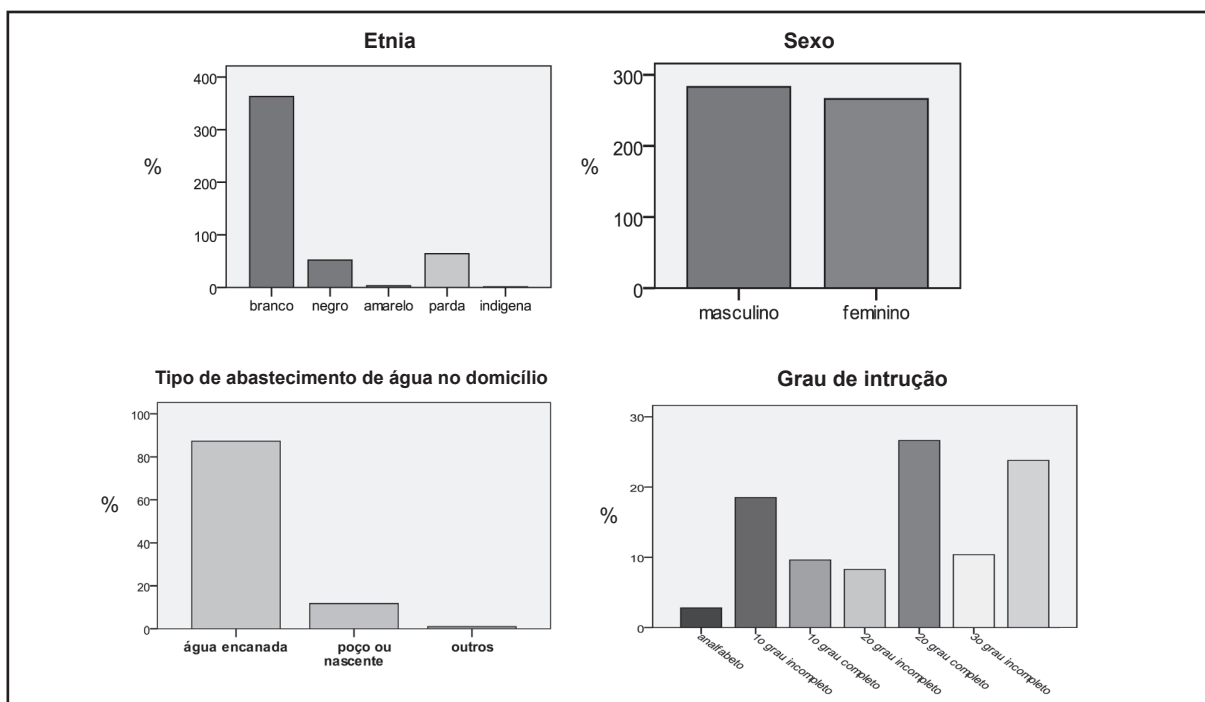


Figura 9. Características apresentadas pela população do estudo.

Tabela 1. Características da população do estudo.

	Número	% válida
Total pacientes	550	—
Sexo	—	—
masculino	283	51,3
feminino	266	48,5
Idade (mediana)	33	—
Mínimo - máximo	12 a 80	—
Cor	—	—
branco	263	75,2
negro	52	10,8
amarelo	3	0,6
pardo	64	13,3
indígena	1	0,2
Escolaridade	—	—
analfabeto	15	2,8
fundamental	149	28,1
médio	185	34,9
superior	181	34,2
Abastecimento domiciliar	—	—
água encanada	365	87,3
poço ou nascente	49	11,7
outros	4	1
Co-morbidades	—	—
<i>diabetes mellitus</i>	20	3,7
hipertensão arterial	63	11,8
tabagismo	86	16
asma/DPOC*	36	6,7
rinite alérgica	80	15,1
imunodeficiência	51	9,7
Viajantes	187	34
continente africano	15	8
outros países	15	8
Amazônia legal	32	17,1
Brasil (outras regiões)	113	60,4
sem informação	12	6,4

* Doença pulmonar obstrutiva crônica

Um terço dos atendimentos foi destinado a viajantes com quadro febril, a maioria proveniente de outras cidades brasileiras, de diferentes estados.

A maioria dos pacientes era composta por residentes do estado do Rio de Janeiro, predominando o município do Rio de Janeiro como local de residência fixa (Gráfico 2).

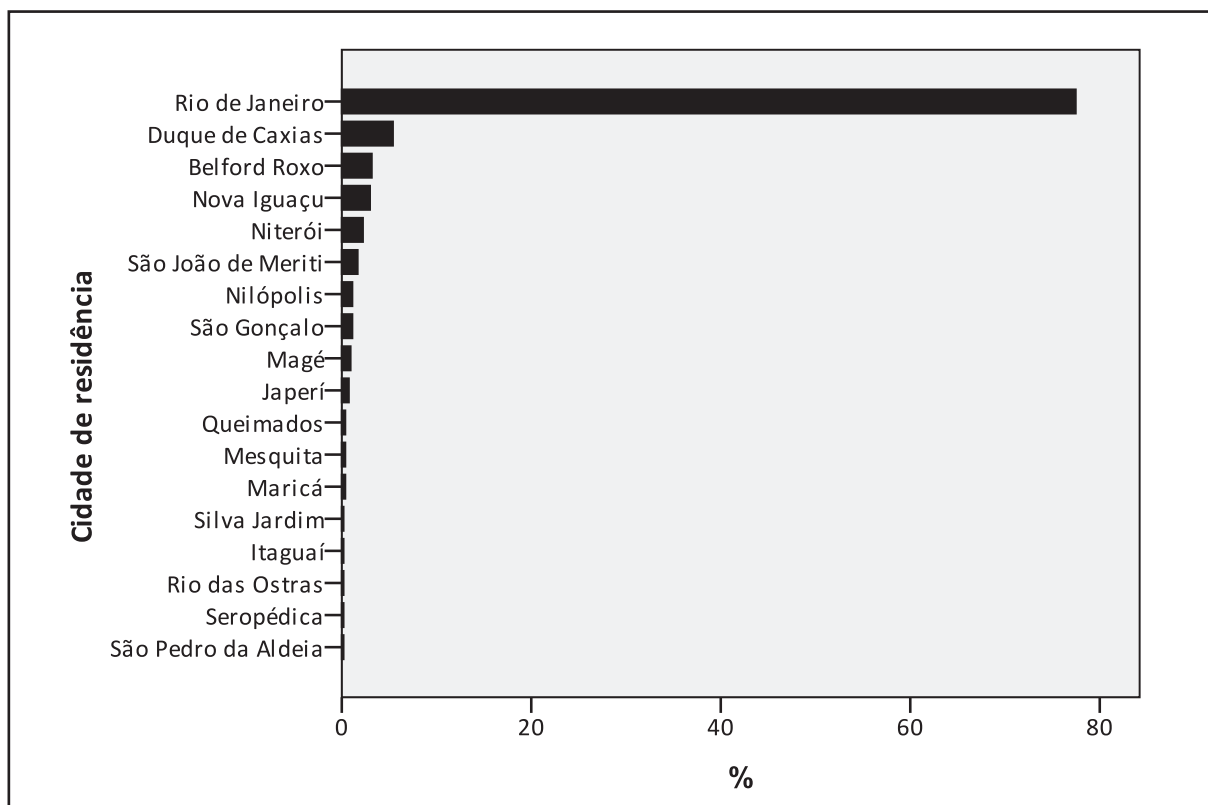


Gráfico 2: Municípios mais citados como locais de residência dentre os pacientes do estudo provenientes do Estado do Rio de Janeiro.

4.2 PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS

A Febre do Dengue foi a principal DFA diagnosticada entre os pacientes do estudo (211 pacientes, 38%). Foi confirmado laboratorialmente o diagnóstico de: Malária em 31 pacientes, Rubéola em 11, Parvovirose aguda em 4, soroconversão pelo HIV em 1, Varicela em 1, Infecção aguda por CMV em 3, Hepatite Viral aguda em 7, meningite Viral em 1, infecção pelo EBV em 2 pacientes. Dentre as demais etiologias destacam-se casos confirmados de Leptospirose (7 pacientes), Rickettsiose (5 pacientes) e

42 pacientes com outras etiologias (doenças bacterianas, por protozoários, doenças auto-imunes e doenças hematológicas). O gráfico 3 resume os principais diagnósticos etiológicos encontrados no período do estudo.

Uma parcela significativa dos pacientes atendidos não teve diagnóstico concluído laboratorialmente (224 pacientes, 41%). Desse grupo, 116 pacientes (51,8%) receberam diagnóstico presuntivo de Dengue pelo médico assistente, mas não tiveram comprovação da suspeita por sorologia, detecção de NS1 ou PCR positivos. Um número considerável de pacientes (n=19) teve diagnóstico clínico de virose respiratória, também sem confirmação laboratorial, refletindo a dificuldade de acesso a métodos laboratoriais confirmatórios para os agentes etiológicos dessa manifestação clínica. Os demais pacientes desse grupo (n=89) correspondiam a suspeitas clínicas variadas ou ainda pacientes sem suspeita clínica definida.

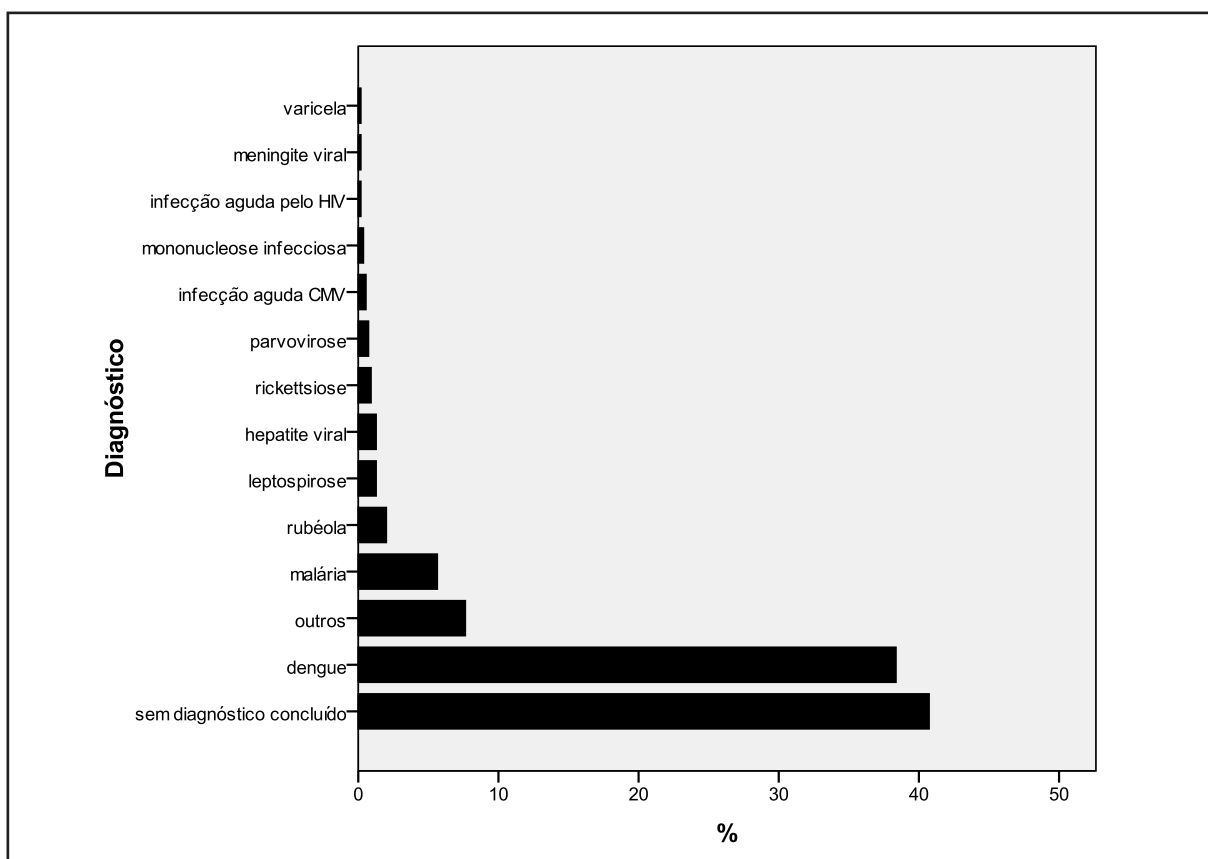


Gráfico 3: Principais diagnósticos etiológicos das Doenças Febris Agudas atendidas no IPEC no período de 2004 a 2008.

4.3 FREQUÊNCIA DE SINAIS E SINTOMAS E COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES DIAGNÓSTICOS

O grupo de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado de Febre do Dengue (211 pacientes) apresentou como sintomas mais frequentes cefaleia (89,1%), prostração (97,6%) e mialgia generalizada (91,5%). A febre esteve presente em 100% dos casos porque é critério de inclusão no estudo. Os demais sinais e sintomas encontrados nos pacientes com Dengue estão resumidos no gráfico 4.

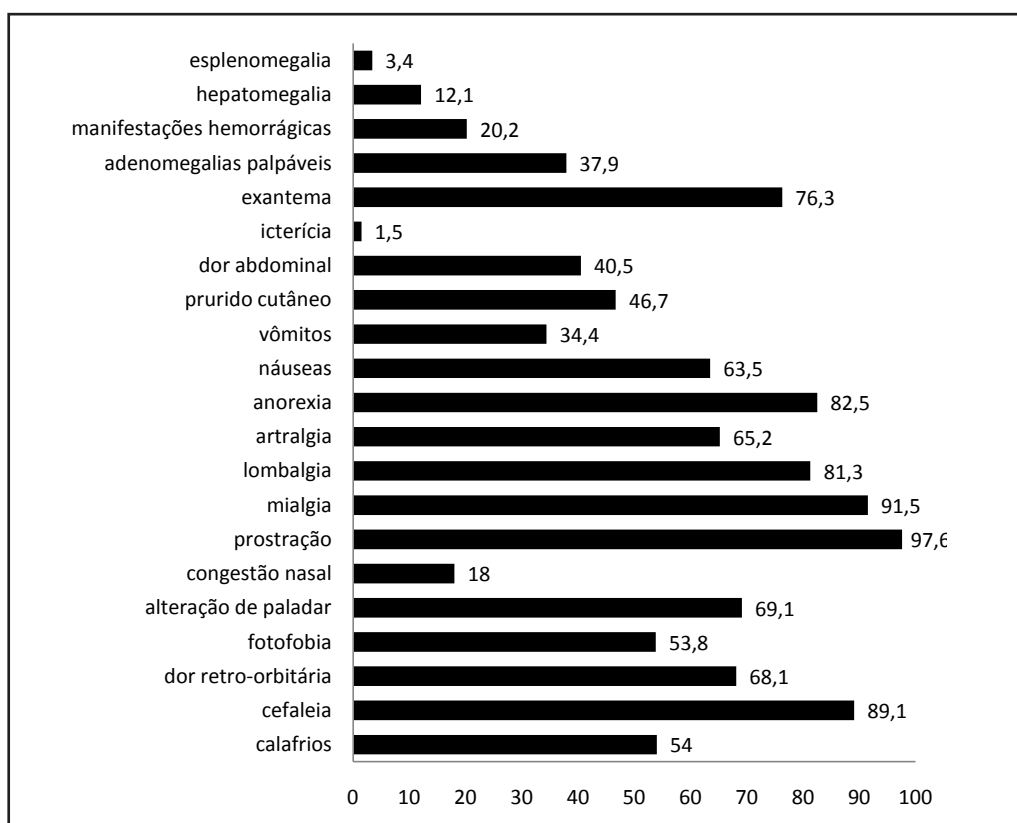


Gráfico 4: Frequência (%) de sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico confirmado de FD.

A seguinte tabela (Tabela 2) compara a frequência de sinais e sintomas, além de fatores de exposição, entre os pacientes com Dengue e Malária.

Tabela 2: Comparação entre Dengue e Malária quanto à frequência de sintomas e sinais ao exame físico e fatores de exposição.

	Dengue	Malária				
	frequência %		X ²	p	OR	IC95
Sintomas relatados						
*calafrios	54	77,4	6,035	0,014	0,345	0,142 - 0,830
cefaleia	89,1	87,1	—	†0,76	1,211	0,389 - 3,771
*dor retro-orbitária	68,1	48,4	4,647	0,031	2,277	1,063 - 4,877
*fotofobia	53,8	29	6,646	0,01	2,852	1,253 - 6,488
tosse seca	25,1	13,3	—	†0,176	2,18	0,727 - 6,535
odinofagia	24,4	19,4	0,38	0,538	1,345	0,523 - 3,461
*alteração de paladar	69,1	21,4	24,12	0,000	8,206	3,173 - 21,226
congestão nasal	18	6,9	—	†0,184	2,973	0,677 - 13,058
*prostração	97,6	87,1	—	†0,018	6,074	1,536 - 24,015
mialgia	91,5	80,6	3,545	0,06	2,537	0,934 - 7,09
lombalgia	81,3	70	2,061	0,151	1,857	0,790 - 4,367
*artralgia	65,2	35,5	10,091	0,001	3,412	1,551 - 7,508
anorexia	82,5	76,7	0,592	0,442	1,431	0,572 - 3,582
diarreia	36,5	26,7	1,111	0,292	1,58	0,671 - 3,721
náuseas	63,5	46,7	3,143	0,076	1,989	0,921 - 4,296
*vômitos	34,4	13,3	—	†0,013	3,714	1,249 - 11,044
*prurido cutâneo	46,7	13,3	—	†0,001	5,688	1,918 - 16,866
Sinais ao exame físico						
dor abdominal	40,5	46,7	0,415	0,519	0,777	0,360 - 1,676
*icterícia	1,5	25,8	—	†0,000	0,043	0,011 - 0,172
*exantema	76,3	25,8	32,616	0,000	9,27	3,9 - 22,039
*adenomegalias palpáveis	37,9	19,4	4,034	0,045	2,539	0,997 - 6,464
manifestações hemorrágicas	20,2	6,5	—	†0,081	3,669	0,842 - 15,993
*hepatomegalia	12,1	38,7	14,443	0,000	0,219	0,095 - 0,504
*esplenomegalia	3,4	38,7	45,809	0,000	0,055	0,020 - 0,157
Fatores de exposição						
*viagem recente	22,4	100	—	†0,000	0,603	0,503 - 0,722
casos semelhantes	55,5	56,7	0,014	0,904	0,954	0,441 - 2,064
contato com ratos	14	6,5	—	†0,390	2,362	0,535 - 10,437
contato enchente	6,2	3,2	—	†1,000	1,97	0,249 - 15,608

* diferença significativa ($p < 0,05$)

† utilizado Teste Exato de Fisher para correção de baixas frequências

Os achados mais frequentes nos pacientes com diagnóstico confirmado de Febre do Dengue foram: alteração de paladar, dor retro-orbitária, prostração, vômitos, prurido cutâneo, artralgia, exantema e adenomegalias palpáveis. Por sua vez calafrios, icterícia, esplenomegalia e hepatomegalia foram significativamente mais frequentes nos pacientes com diagnóstico de Malária. A presença de manifestações hemorrágicas não apresentou diferença significativa entre as duas entidades clínicas, assim como cefaléia. Dentre os fatores de exposição, o único que mostrou significância estatística para o diagnóstico de Malária foi o relato de viagem recente.

Com relação às alterações laboratoriais, os resultados desse estudo confirmaram a similaridade na média do número de plaquetas Febre do Dengue e na Malária. Este é um achado laboratorial que não diferenciou as duas etiologias nessa população (Tabela 3). A média do número de leucócitos foi significativamente mais baixa, assim como o hematócrito foi mais alto nos pacientes com dengue, de forma significativa.

Tabela 3: Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Malária.

	Dengue		Malária		p
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
*Hematócrito	41,789	0,2904	36,773	1,5666	0,005
Plaquetas	142,01	4,981	145,41	14,751	0,829
*Leucócitos totais	4285,93	138,807	5517,73	483,247	† 0,01
Segmentados (%)	51,7	1,234	52,91	2,912	0,747
Linfócitos (%)	33,05	1,126	30,57	2,357	0,351
Linfócitos atípicos (%)	2,03	0,368	0,3	0,3	† 0,19
*TGO	113,35	26,25	32,72	6,61	† 0,000
*TGP	91,36	8,604	54,56	11,069	† 0,005

†: valor de p encontrado pelo Teste de Mann-Whitney

* diferença significativa ($p < 0,05$)

Na comparação entre Dengue e outras Doenças Virais Agudas (DVA) sinais e sintomas como cefaléia, fotofobia, alteração de paladar, lombalgia, vômitos foram mais prevalentes nos pacientes com FD de forma significativa (tabela 4).

Tabela 4: Comparação entre Dengue e outras Doenças Virais Agudas (DVA) quanto à frequência de sintomas, sinais ao exame físico e fatores de exposição.

	Dengue frequência %	DVAs	X ²	p	OR	IC95
Sintomas relatados						
calafrios	54	53,3	0,005	0,943	1,028	0,478 - 2,214
*cefaleia	89,1	66,7	11,184	0,001	4,087	1,706 - 9,793
dor retro-orbitária	68,1	60	0,779	0,377	1,423	0,648 - 3,123
*fotofobia	53,8	10,7	—	†0,000	9,722	2,847 - 33,202
*alteração de paladar	69,1	47,8	4,235	0,04	2,442	1,023 - 5,830
odinofagia	24,4	27,6	0,138	0,71	0,847	0,354 - 2,029
congestão nasal	18	11,5	—	†0,584	1,688	0,482 - 5,921
*tosse seca	25,1	46,7	6,076	0,014	0,383	0,175 - 0,838
mialgia	91,5	83,3	2,104	0,156	2,144	0,732 - 6,282
*lombalgia	81,3	58,6	7,717	0,005	3,059	1,351 - 6,924
artralgia	65,2	56,7	0,839	0,36	1,435	0,661 - 3,118
prostração	97,6	100	—	†1,000	0,876	0,835 - 0,919
anorexia	82,5	82,8	0,002	0,969	0,98	0,351 - 2,735
náuseas	63,5	53,6	1,039	0,308	1,508	0,682 - 3,336
*vômitos	36,4	16,7	4,543	0,033	2,857	1,050 - 7,772
diarreia	36,5	36,7	0,0001	0,985	0,993	0,449 - 2,195
prurido cutâneo	46,7	64,3	3,07	0,08	0,486	0,214 - 1,103
Sinais ao exame físico						
*coriza	54,3	86,7	—	†0,001	0,183	0,62 - 0,542
dor abdominal	40,5	36,7	0,159	0,69	1,175	0,532 - 2,593
*icterícia	1,5	20,7	—	†0,000	0,057	0,013 - 0,243
exantema	76,3	72,4	0,213	0,645	1,228	0,512 - 2,947
*adenomegalias palpáveis	37,9	58,6	4,548	0,033	0,43	0,195 - 0,949
manifestações hemorrágicas	20,2	17,9	0,084	0,771	1,164	0,418 - 3,243
hepatomegalia	12,1	20,7	1,624	0,203	0,529	0,197 - 1,426
esplenomegalia	3,4	7,1	—	†0,292	0,455	0,09 - 2,308
Fatores de exposição						
enchente	6,2	6,9	—	†0,700	0,886	0,190 - 4,143
ratos peridomicílio	14	13,3	—	†1,000	1,059	0,344 - 3,257
viagem recente	22,4	30	0,852	0,356	0,673	0,289 - 1,567
contato casos semelhantes	55,5	37,9	3,159	0,075	2,041	0,919 - 4,534

* diferença significativa ($p < 0,05$)

† utilizado Teste Exato de Fisher para correção de baixas frequências

Tosse seca, coriza, adenomegalias palpáveis e icterícia foram mais associados com outras Doenças Virais Agudas. Os exames laboratoriais mostraram que a média de plaquetas e leucócitos totais foi mais baixa nos pacientes com Dengue (tabela 5).

Tabela 5: Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Doenças Virais Agudas (DVA).

	Dengue		DVA		p
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
Hematócrito	41,789	0,2904	41,37	0,7756	0,618
*Plaquetas	142,01	4,981	209,21	18,495	0,000
*Leucócitos totais	4285,93	138,807	5718,57	618,888	† 0,018
Segmentados (%)	51,7	1,234	53,27	3,225	0,657
Linfócitos (%)	33,05	1,126	32,37	2,779	0,831
Linfócitos atípicos (%)	2,03	0,368	2,17	1,778	† 0,646
TGO	113,35	26,25	105,94	28,823	† 0,947
TGP	91,36	8,604	179,82	61,338	† 0,905

†: valor de p encontrado pelo Teste de Mann-Whitney

* diferença significativa ($p < 0,05$)

A comparação de sinais e sintomas dos pacientes agrupados pelos diagnósticos de Dengue e Sem diagnóstico concluído (SD) estão demonstrados na Tabela 6. Houve diferença significativa entre a frequência dos seguintes sinais e sintomas: prostração, mialgia, lombalgia, artralgia, vômitos, prurido cutâneo, alteração do paladar, exantema e manifestações hemorrágicas, mais frequentes nos pacientes com FD.

Tabela 6: Comparação entre pacientes com Dengue e pacientes Sem Diagnóstico Laboratorial Concluído (SD) quanto à frequência de sintomas, sinais ao exame físico e fatores de exposição.

	Dengue	SD				
	frequência %		X ²	p	OR	IC95
Sintomas relatados						
calafrios	54	61,8	2,683	0,101	0,726	0,495 - 1,065
cefaleia	89,1	90,1	0,125	0,724	0,895	0,483 - 1,659
dor retro-orbitária	68,1	61	1,763	0,184	1,309	0,879 - 1,947
fotofobia	53,8	43,3	4,713	0,300	1,527	1,041 - 2,238
*alteração de paladar	69,1	44,6	24,441	0,000	2,778	1,844 - 4,186
odinofagia	24,4	27,6	0,583	0,445	0,845	0,547 - 1,303
congestão nasal	18	15,5	0,445	0,504	1,197	0,706 - 2,028
tosse seca	25,1	32,4	2,818	0,093	0,699	0,460 - 1,063
*prostração	97,6	90,6	9,487	0,002	4,262	1,577 - 11,522
*mialgia	91,5	82,1	8,285	0,004	2,344	1,297 - 4,236
*lombalgia	81,3	64,2	15,467	0,000	2,418	1,548 - 3,777
*artralgia	65,2	53,6	6,051	0,014	1,624	1,102 - 2,393
anorexia	82,5	77,6	1,615	0,204	1,359	0,846 - 2,184
náuseas	62,5	57,7	1,549	0,213	1,278	0,868 - 1,881
*vômitos	36,4	23,1	9,112	0,003	1,905	1,250 - 2,902
diarreia	36,5	29,7	2,237	0,135	1,358	0,909 - 2,030
*prurido cutâneo	46,7	24,9	22,086	0,000	2,641	1,753 - 3,980
Sinais ao exame físico						
*coriza	54,3	75,1	20,522	0,000	0,393	0,262 - 0,592
dor abdominal à palpação	40,5	35,6	1,096	0,295	1,231	0,834 - 1,816
*icterícia	1,5	6,1	—	†0,019	0,228	0,064 - 0,814
*exantema	76,3	42,5	49,763	0,000	4,358	2,864 - 6,631
adenomegalias palpáveis	37,9	30	2,885	0,089	1,425	0,946 - 2,146
*manifestações hemorrágicas	20,2	9	10,539	0,001	2,557	1,431 - 4,568
hepatomegalia	12,1	11,4	0,05	0,823	1,07	0,590 - 1,943
*esplenomegalia	3,4	8,1	4,22	0,04	0,399	0,162 - 0,984
Fatores de exposição						
enchente	6,2	7,8	0,425	0,515	0,78	0,369 - 1,649
esgoto	1,9	2,7	0,337	0,562	0,686	0,191 - 2,466
ratos peridomicílio	14	10,7	1,071	0,301	1,36	0,758 - 2,439
*viagem recente	22,4	35,9	9,492	0,002	0,515	0,336 - 0,788
*contato casos semelhantes	55,5	41,2	8,698	0,003	1,78	1,212 - 2,614

* diferença significativa ($p < 0,05$)

† utilizado Teste Exato de Fisher para correção de baixas frequências

Coriza, icterícia e esplenomegalia foram mais frequentes dentre os pacientes sem diagnóstico concluído. Dentre os fatores de exposição, história de viagem recente aparece de forma mais significativa entre os pacientes sem diagnóstico. Ao contrário, a presença de contatos (domiciliares ou no trabalho) de casos semelhantes foi mais frequente na FD. As médias de TGO, TGP, linfócitos totais e atípicos e hematócrito foram significativamente maiores enquanto que a média de plaquetas e segmentados foi menor dentre os pacientes com infecção pelo Dengue confirmada (tabela 7).

Tabela 7: Diferença entre exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de Dengue e Sem Diagnóstico Laboratorial Concluído (SD).

	Dengue		Sem diagnóstico		p
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	
*Hematócrito	41,789	0,2904	40,594	0,3682	0,011
*Plaquetas	142,01	4,981	203,38	5,457	0,000
Leucócitos totais	4285,93	138,807	5874,66	236,484	† 0,180
*Segmentados (%)	51,7	1,234	57,31	1,135	0,001
*Linfócitos (%)	33,05	1,126	29,31	1,023	0,015
*Linfócitos atípicos (%)	2,03	0,368	0,93	0,282	† 0,000
*TGO	113,35	26,25	53,71	5,719	† 0,000
*TGP	91,36	8,604	63,79	5,095	† 0,000

†: valor de p encontrado pelo Teste de Mann-Whitney

* diferença significativa ($p < 0,05$)

4.4 CONCORDÂNCIA ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO INICIAL E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL FINAL

A tabela 8 mostra a proporção de casos suspeitos de Febre do Dengue confirmados laboratorialmente entre a população do estudo.

Mais da metade dos pacientes com diagnóstico clínico de dengue (n= 277) teve essa etiologia confirmada e o valor preditivo positivo (VPP) para a suspeita clínica durante todo o período de estudo foi de 58%. O valor preditivo negativo (VPN) para o

diagnóstico clínico de Dengue encontrado nessa população foi de 87%.

A figura 9 separa os casos suspeitos de Febre do Dengue atendidos apenas no período epidêmico, quando há tendência maior em se pensar na doença, mas também há maior chance do paciente eventualmente tê-la. Os VPP e VPN do diagnóstico clínico de FD no período epidêmico foram de 69 e 85% respectivamente. Como sabemos esses valores dependem da prevalência da doença no momento da análise.

Tabela 8: Diagnóstico clínico x confirmação laboratorial da infecção pelo Dengue.

	Diagnóstico clínico	Diagnóstico laboratorial	
	Número de casos	Dengue positivo	Dengue negativo
Dengue	277	161	116
Outros	158	21	137
Total	435	182	253

Valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de Dengue = 0,58

Valor preditivo negativo do diagnóstico clínico de Dengue = 0,87

Tabela 9: Diagnóstico clínico x confirmação laboratorial da infecção pelo Dengue durante períodos epidêmicos.

	Diagnóstico clínico	Diagnóstico laboratorial	
	Número de casos	Dengue positivo	Dengue negativo
Dengue	177	123	54
Outros	40	6	34
Total	217	129	88

Valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de Dengue = 0,69

Valor preditivo negativo do diagnóstico clínico de Dengue = 0,85

5 DISCUSSÃO

A Febre do Dengue (FD) foi o principal diagnóstico laboratorial realizado entre os pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC durante o período do estudo, seguida pelo diagnóstico de Malária em viajantes vindos de áreas endêmicas. Uma parcela significativa dos pacientes do estudo (40,9%) não teve o diagnóstico clínico confirmado laboratorialmente.

Apesar de não ser objetivo desta análise a caracterização clínico-laboratorial da FD, percebemos similaridades em relação à proporção de sinais, sintomas e alterações laboratoriais relatados na literatura. Dentre os pacientes do IPEC com Dengue confirmado, os sinais e sintomas mais prevalentes foram: febre (100%), prostração (97,6%), mialgia (91,5%), cefaleia (89,1%), anorexia (82,5%), lombalgia (81,3%), alteração no paladar (69,1%), dor retro-orbitária (68,1%). Exantema foi registrado em 76,3% dos pacientes, o que pode refletir a procura mais tardia pelos pacientes da unidade de saúde de referência comparado às de atendimento primário ou, simplesmente, a supervalorização desse sinal no momento do registro pelo especialista.

Os pacientes não foram classificados de acordo com história ou comprovação sorológica de infecção anterior pelo vírus Dengue (infecção primária ou secundária) para a análise de sinais e sintomas.

Notamos a presença considerável de sinais e sintomas inespecíficos entre os pacientes com FD, muitas vezes causa de confusão diagnóstica, tais como tosse seca (25,1%), odinofagia (24,4%) e congestão nasal (18%). Como esperado, foi raro o registro de icterícia (três pacientes, 1,5% do total), sem considerar a subjetividade desse sinal e sua relação com etnia do paciente.

Em estudo realizado durante a epidemia de Dengue em 2002 no Rio de Janeiro (DENV3), a revisão dos dados registrados nas notificações do SINAN evidencia que os sinais e sintomas mais prevalentes nos casos de FD foram febre (98,8%), cefaleia (95,8%), mialgia (92,4%), prostração (90%), dor retro-orbitária (82,5%), artralgia (76,4%) e náuseas (70,8%). Exantema foi registrado em menos de 40% dos pacientes (Casali 2004).

Outro trabalho anterior utilizou dados do *European Network of Surveillance of Imported Infectious Diseases* (TropNetEurop, <http://www.tropnet.net>) para analisar a frequência de sinais e sintomas entre casos importados de FD em europeus que retornaram de viagens a locais endêmicos para a doença. Além de febre (92,7%), os sinais e sintomas mais encontrados foram cefaleia (69,4%), prostração (56,6%), exantema (53%), mialgia (49,4%) e dor retro-orbitária (43,8%). Destacamos que a maioria dos pacientes apresentava infecção primária pelo vírus do Dengue, por se tratar de um grupo de residentes de fora de área endêmica.

Poucos estudos relatam de forma significativa a prevalência de alteração no paladar como sintoma (Potts 2008). No IPEC, 69,1% dos pacientes com diagnóstico confirmado de FD relataram essa alteração, que na comparação com outras DFA, se demonstrou significativamente mais prevalente na primeira. Não foi possível analisar a correlação entre essa queixa e o acometimento hepático direto pelo vírus do Dengue (expressado pelo aumento de transaminases) ou com o uso abusivo de paracetamol, hábito comum entre a população carioca.

5.1 DENGUE X OUTRAS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS

Apesar de não ter sido realizada a análise multivariada foram observadas diferenças significativas entre a ocorrência de sinais e sintomas na Febre do Dengue e demais Doenças Febris Agudas.

A Malária, em sua apresentação inicial, com poucos dias de febre, pode ser facilmente confundida com FD. Em regiões endêmicas para as duas doenças essa semelhança é um desafio diagnóstico, visto que é importante tratar de forma precoce a malária ou intervir com hidratação vigorosa na FD. A presença de icterícia praticamente exclui o diagnóstico de FD. No entanto, outros sinais e sintomas, mesmo que mais prevalentes em uma ou em outra entidade, não são suficientemente específicos. Nos pacientes atendidos na cidade do Rio de Janeiro a informação de viagem à área endêmica é de extrema importância para o diagnóstico presuntivo da Malária como possível etiologia, embora dentre os casos dessa doença apresentados neste estudo

houvesse uma paciente que contraiu a doença depois de viagem prolongada à região de Mata Atlântica no estado do Rio de Janeiro.

Observamos que, nos pacientes com Malária incluídos no estudo, a frequência de calafrios (77,4%), icterícia (25,8%), hepatomegalia (38,7%) e esplenomegalia (38,7%) foi significativamente maior quando comparada a FD. Este grupo de pacientes, no entanto, não foi estratificado quanto à espécie de plasmódio ou separado de acordo com relato de episódio anterior de Malária.

A diferença entre o número total de pacientes com diagnóstico de FD e o de Malária (211 e 31 pacientes respectivamente) pode explicar a amplitude dos intervalos de confiança encontrados na comparação entre as frequências das variáveis nos dois grupos.

Embora seja frequente o acometimento hepático pela malária com aumento de transaminases, foram os pacientes com FD que apresentaram valores significativamente maiores de TGO (AST) e TGP (ALT). O valor do hematócrito foi significativamente maior nos pacientes com FD, provavelmente em consequência de hemoconcentração.

Plaquetopenia foi encontrada de forma recorrente tanto nos pacientes com FD quanto nos com Malária e a média do número de plaquetas nos dois grupos não foi estatisticamente diferente. A estratificação dos pacientes por tempo decorrido de doença talvez pudesse diferenciar os dois grupos em relação a essa alteração laboratorial, que na FD aparece concomitante à defervescência. A presença de plaquetopenia na Malária é relatada com frequência, inclusive nas unidades de atendimento em áreas endêmicas no Brasil, onde predomina a infecção pelo *P. vivax* (Trampuz 2003; Antinori 2005; Mourão 2007).

Dentre os fatores de exposição, o único que mostrou significância estatística para o diagnóstico de Malária foi o relato de viagem recente, o que é explicável por se tratar da comparação entre a FD, uma doença endêmica na cidade do Rio de Janeiro, com outra que é importada de outras regiões. No Brasil há municípios onde as duas coexistem, portanto não é exagero que seja solicitada a pesquisa de malária como rotina no viajante febril proveniente de área endêmica mesmo quando este apresentar um quadro considerado sugestivo de Febre do Dengue.

O agrupamento das Doenças Virais Agudas dentre as demais DFA permite criar um subgrupo mais homogêneo para comparação de sinais e sintomas com FD. Mui-

tos agentes etiológicos nesse grupo causam doença *mononucleose-like* (adenomegalia generalizada, linfocitose atípica e ocasionalmente visceromegalias), esta também uma forma de apresentação da infecção pelo Dengue. Na evolução do quadro clínico, por vezes a febre se prolonga por mais dias na infecção por Citomegalovírus (CMV), ou vírus Epstein-Barr (EBV), porém a apresentação inicial pode ser muito semelhante à FD, inclusive com acometimento hepático e aumento de transaminases.

No grupo de pacientes do estudo que confirmaram laboratorialmente o diagnóstico de outras Doenças Virais Agudas (DVA), a frequência de tosse seca (46,7%), coriza (86,7%), icterícia (20,7%) e adenomegalias palpáveis (58,6%) foi significativamente maior que nos pacientes com FD. Todavia, sinais e sintomas como exantema (72,4%), mialgia (83,8%), e dor retro-orbitária (60%), frequentemente associados ao diagnóstico de FD, ocorreram na mesma proporção no grupo de DVA (sem diferença estatística entre as frequências) e, portanto, não diferenciaram as duas etiologias.

A média do número de plaquetas e de leucócitos totais foi significativamente diferente entre os pacientes com FD e outras Doenças Virais Agudas (mais baixa no grupo com FD). A média de linfócitos atípicos, característicos da mononucleose infecciosa, foi similar nos dois grupos deste estudo.

Dentre o grupo de Doenças Virais Agudas houve um caso de soroconversão pelo HIV que apresentou plaquetopenia, hemoconcentração, febre menor que sete dias, e que recebeu o diagnóstico clínico de FD na primeira consulta, depois descartado por duas amostras pareadas de sorologias negativas. No mesmo grupo há quatro casos de infecção por Parvovírus B19 diagnosticados durante a investigação de um surto familiar de febre. Estes casos apresentaram um perfil distinto na sua evolução dos demais casos de DVA, porém a apresentação inicial era inespecífica e foi confundida com FD.

O grupo com diagnóstico confirmado de outras etiologias (grupo quatro) abrange um espectro amplo e não uniforme de doenças, de diferentes agentes etiológicos (bactérias, protozoários, causas não infecciosas) que não permitiria comparação com os pacientes com FD. Dentro desse grupo, porém, há casos de Leptospirose não icterica e Rickettsiose que receberam diagnóstico presuntivo de FD no momento da apresentação ao ambulatório.

Estudos anteriores compararam a frequência de sinais e sintomas entre FD em outras DFAs. Um trabalho realizado com crianças na Tailândia descreveu anorexia,

náuseas e vômitos como indicadores precoces significativos de infecção pelo Dengue quando comparado a outras doenças febris. O autor também encontrou leucopenia, neutropenia e aumento de TGO como indicativos da infecção nesse grupo (Kalayanaroj 1997). Outro autor (Phuong 2006) comparou FD primária e secundária com outras DFAs e encontrou sinais e sintomas como cefaléia, mialgia, coriza, artralgia, dor abdominal, diarreia e palidez cutânea significativamente associados ao diagnóstico de FD. Chadwick (2006) comparou sinais, sintomas e achados laboratoriais da FD com outras DFA, inclusive Malária, endêmicas em Cingapura. Esse autor relatou mialgia, exantema, manifestações hemorrágicas e esplenomegalia como significativamente associados ao diagnóstico de FD, enquanto que icterícia, hiperemia conjuntival e hepatomegalia se mostraram associados às outras DFA (o autor não separou as demais doenças febris em subgrupos). De modo semelhante aos nossos resultados, as médias de hematócrito e TGO foram significativamente maiores entre pacientes com diagnóstico de Febre do Dengue e leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas foram significativamente mais baixas nesse grupo quando comparado às demais etiologias (Chadwick 2006).

Potts e Rothman (2008) descreveram uma revisão sistemática da literatura cujo objetivo foi identificar aspectos clínicos e laboratoriais que distinguiriam Febre do Dengue de outras DFAs. Nesse estudo, pacientes com FD apresentaram contagem significativamente menor de plaquetas e contagem de leucócitos totais e neutrófilos, e maior de TGO e dos valores de hematócrito. Dentre os sinais e sintomas, alteração no paladar, hepatomegalia, prurido cutâneo, mialgia, petéquias, exantema, prostração e artralgia mostraram significância estatística em relação à diferença nas frequências com que ocorrem nos grupos distintos.

Um trabalho realizado em Cingapura na ocasião da epidemia de Síndrome da Angústia Respiratória Grave (SARG) comparou alterações laboratoriais entre Febre do Dengue, Malária, também endêmica na região, e essa doença emergente. Na análise multivariada, três fatores foram, em conjunto, preditores do diagnóstico de FD: plaquetopenia, leucopenia e aumento de TGO (Wilder-Smith 2004).

5.2 PACIENTES SEM DIAGNÓSTICO

Mais de um terço (40,7%) dos pacientes atendidos no período do estudo não tiveram diagnóstico laboratorial concluído. Dentre esses, cerca de metade (51,8%) recebeu o diagnóstico clínico de FD após consulta e exames inespecíficos iniciais. Esses pacientes tiveram ao menos um exame para pesquisa de IgM negativo, sem pesquisa concomitante de IgG. A negatividade desses exames pode ser explicada pela coleta precoce de sangue (nos primeiros dias de febre) e impossibilidade de pareamento das amostras por perda de seguimento ambulatorial. Muitos se apresentaram no início do quadro febril quando a pesquisa de IgM é negativa. Além disso, por se tratar de um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, uma parte desta população pode corresponder a indivíduos com infecção secundária pelo vírus do Dengue, quando os títulos de IgM podem estar abaixo dos limites de detecção ou apresentam queda rápida sem tempo hábil para mensuração.

Dentre os pacientes Sem Diagnóstico Concluído (SD), 89 (40%) receberam diagnóstico clínico de outras etiologias (por exemplo, rubéola) que não foi confirmado laboratorialmente durante o seguimento.

Viajantes, nacionais ou internacionais, corresponderam a 35,3% (n=79) do grupo Sem Diagnóstico (SD). A presença de alguma doença infecciosa, que não seja frequente no Rio de Janeiro e da qual não dispomos de exames laboratoriais para confirmação, deve ser considerada (por exemplo *Chikungunya* ou febre de *Oropuche*).

De fato, relato de viagem recente foi significativamente mais frequente nos pacientes SD (35,9% nos pacientes do grupo SD contra 22,4% no FD, $p=0,002$).

Pela possibilidade de resultados laboratoriais falso-negativos para Dengue entre o subgrupo de pacientes Sem Diagnóstico foi realizada a comparação entre este grupo e o de pacientes com FD, que mostraria frequência da maioria de sinais e sintomas semelhante. Houve, no entanto, diferença significativa entre a frequência de sinais e sintomas comumente associados à infecção pelo Dengue, como, alteração de paladar, lombalgia, mialgia, prurido cutâneo, exantema, prostração, vômitos, artralgia, manifestações hemorrágicas, todos mais prevalentes no grupo de FD. Coriza (75,1%), icterícia (6,1%) e esplenomegalia (8,1%) foram significativamente mais pre-

valentes no grupo Sem Diagnóstico. Esse resultado pode ser explicado pela influência da parcela de pacientes com viroses respiratórias (n=19) sem confirmação diagnóstica, além de outras enfermidades cuja apresentação não foi suficiente para caracterização clínico-laboratorial, no grupo SD.

A perda do seguimento dos pacientes com DFA é uma realidade limitadora e pode ser explicada pelo caráter benigno e passageiro da maioria das etiologias dessas doenças. No entanto, para estudos como este é um grande empecilho ao prosseguimento da investigação diagnóstica e deve ser evitada a todo custo pela equipe.

5.3 ACURÁCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A primeira impressão do médico especialista com relação aos possíveis diagnósticos diferenciais, ainda sem a confirmação etiológica por exames específicos disponível, foi registrada e utilizada na análise de acurácia do diagnóstico clínico. Não levar em consideração a evolução do quadro clínico torna esse cenário mais aproximado ao de unidades básicas de saúde onde o atendimento aos pacientes dispõe de menos recursos e é feito de forma pontual, muitas vezes por profissionais distintos. Não é possível prever por este estudo se o atendimento no IPEC, que é feito por especialistas em doenças infecciosas, traz maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico clínico de FD do que nas unidades de assistência primária ou de emergência, onde trabalham generalistas, levando-se em conta a análise apenas da primeira consulta.

É provável que a assistência especializada faça diferença no diagnóstico clínico de doenças menos prevalentes na cidade do Rio de Janeiro como, por exemplo, a Malária, que raramente é lembrada como diagnóstico diferencial de febre aguda nesta cidade, mesmo quando o paciente informa ter vindo de área endêmica.

O valor preditivo positivo (VPP) encontrado (58%) sugere que pode haver certa dificuldade em realizar exames laboratoriais em tempo ótimo a todas as suspeitas atendidas. Há provavelmente uma tendência em se considerar esse diagnóstico como diferencial em grande parte das DFAs atendidas no centro. No entanto, o valor predi-

tivo negativo (VPN) encontrado foi de 87%, o que sugere familiaridade com o que não é característico na apresentação da doença.

Em um estudo vietnamita realizado em 2001 em pacientes com DFA atendidos em unidades primárias de saúde, somente 697 de 2096 (33,3%) dos pacientes retornaram para realizar pareamento de sorologia para pesquisa de Febre do Dengue (Phuong 2006). Esse estudo mostrou concordância de diagnóstico clínico e laboratorial de Dengue de apenas 48,9%.

No Brasil, estudo realizado no estado do Rio de Janeiro durante a epidemia de 1986 (DENV1) com 1125 pacientes encontrou VPP e VPN de 43% e 95% respectivamente, usando uma definição de caso pré-estabelecida. Após alterar a definição de caso o estudo encontrou novos valores de VPP e VPN de 61 e 91%, porém com indesejada perda de sensibilidade para apenas 22% (Dietz 1990).

Não utilizamos uma definição de caso clínico fechada para determinar a acurácia do diagnóstico nos pacientes atendidos no ambulatório de DFA e incluídos neste trabalho. Usamos a impressão do examinador, cujo senso de diagnóstico clínico de Febre do Dengue pode ser variável, até mesmo entre especialistas. Não é objetivo deste estudo estabelecer critérios de definição de caso com a maior acurácia para Febre do Dengue. Talvez, em futuros trabalhos, a utilização da classificação sindrômica dos pacientes possa eliminar a subjetividade da impressão clínica e aumentar a sensibilidade do diagnóstico presuntivo.

Estimativas do número de casos de Dengue no município do Rio de Janeiro durante períodos endêmicos e epidêmicos é baseada em sistemas de notificação de casos suspeitos, frequentemente sem confirmação laboratorial. A confiabilidade do diagnóstico final dos casos notificados ao sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) é satisfatória (Toledo 2006), porém uma pequena proporção de casos é confirmada laboratorialmente. Esse fato dificulta a análise da qualidade do diagnóstico baseado em critérios clínicos somente. A sensibilidade do diagnóstico clínico deste estudo encontrou correspondência com trabalhos semelhantes, anteriores citados.

Não há como analisar se o atendimento feito por especialistas em doenças infecciosas interferiu de forma significativa na percepção do diagnóstico de FD, uma vez que não houve comparação com a acurácia obtida por não especialistas a esse grupo de pacientes.

A inespecificidade dos sinais e sintomas da Febre do Dengue durante os primeiros dias de sintomas torna a presunção do diagnóstico difícil, até mesmo entre especialistas em doenças infecciosas. Ao lidar com a população, esse diagnóstico é superestimado, especialmente em períodos epidêmicos. No entanto uma abordagem de alta sensibilidade para o diagnóstico de doenças infecciosas é recomendável em vários cenários, como epidemias de doenças emergentes, contagiosas, ou simplesmente para correta orientação e tratamento do paciente e adoção de medidas de proteção individual e coletiva. A caracterização clínica da FD pelo Centro de Referência e a comparação de sua apresentação com outras doenças infecciosas permitirá o desenho de trabalhos prospectivos, que levem em consideração a evolução da doença e que ajudem o profissional de saúde não especializado a reconhecer a FD entre outras DFA, sem que prescindam de ferramentas laboratoriais, muitas vezes indisponíveis.

5.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Inadequabilidade do instrumento de registro de dados para época de surto: é possível ter ocorrido viés de seleção dos pacientes, com menos casos registrados e incluídos no estudo durante períodos de epidemias de Dengue (verão de 2007 e 2008). Isso deve ao grande número de atendimentos realizados naquela ocasião o que dificultou o preenchimento detalhado do instrumento de registro de dados utilizado para compor o banco de dados.
- Falta de adesão dos profissionais ao instrumento de coleta de dados: observou-se a presença de uma grande proporção de variáveis sem informação (ignoradas), inclusive as determinantes para o diagnóstico como sinais e sintomas.
- O critério de confirmação do diagnóstico laboratorial de Febre do Dengue utilizado como padrão para comparação com diagnóstico clínico foi a presença de pelo menos uma amostra com IgM positivo, o que não é ideal. Em uma população com provável número elevado de casos secundários a medida única de anticorpo pode ter levado a um erro de classificação com consequente subestimativa do número de casos de FD .

- O estudo não levou em consideração a evolução clínica da doença, analisando apenas a prevalência inicial de sinais e sintomas nas DFAs e a hipótese clínica do médico assistente no momento da primeira consulta.
- Os pacientes não foram estratificados quanto ao tempo decorrido de doença na análise de resultados de exames laboratoriais inespecíficos (hemograma e bioquímica) cujas alterações podem sofrer grande variação conforme a evolução.
- Possibilidade de soroconversão recente assintomática para o Dengue, já que a doença é endêmica na cidade da população do estudo: pacientes podem ter tido detectado IgM de infecção assintomática recente que não é causadora dos sintomas no momento da consulta.
- Nota-se uma grande quantidade de casos de Dengue enquanto que um número bem menor de outras etiologias, que tiveram que ser agrupadas para permitir comparação.
- Número excessivo de perdas de seguimento por abandono do acompanhamento ambulatorial impediu o pareamento de amostras de sangue e espécimes para análise e muitos pacientes ficaram sem diagnóstico confirmado.
- Valor do número de casos de não-dengue pode estar superestimado e ter influenciado nos valores preditivos encontrados.
- Não foi realizado estudo de confiabilidade e reprodutibilidade para assegurar que a aferição de sinais e sintomas pelos médicos foi feita de forma padronizada.

6 CONCLUSÕES

- A Febre do Dengue é responsável pela maior parte dos atendimentos do ambulatório de Doenças Febris Agudas do IPEC/Fiocruz.
- Os sinais, sintomas e achados laboratoriais da infecção pelo Dengue mais frequentes na população do estudo se assemelham aos de outros relatos na literatura.
- A média do número de plaquetas não foi diferente entre os grupos com diagnóstico de Dengue e Malária. A presença de plaquetopenia, portanto, não deve ser utilizada como critério diagnóstico nesse grupo.
- O diagnóstico presuntivo (hipótese clínica inicial) de Febre do Dengue tem baixo valor preditivo positivo, portanto o diagnóstico laboratorial deve ser útil para diferenciá-la de outras causas de febre aguda.
- Tendo em vista o volume de casos atendidos nos períodos epidêmicos consideramos a proporção de diagnósticos confirmados sorologicamente como satisfatória.
- Pode ser possível diferenciar febre do dengue de outras DFAs na população atendida no IPEC baseado em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.
- A sistematização da coleta de dados como rotina na prática clínica é um desafio para a construção e validação do conhecimento científico a partir de dados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, Morelli P, Redice A, Acquaviva V, et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium vivax* malária [letter]. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41: 1210-1.
- Archibald LK, Reller LB. *Clinical Microbiology in developing countries. Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2): 302-5.
- Azevedo MB, Kneipp MB, Baran M, Nicolai CCA, Caldas D, Fernandes SR et al. O previsível e o prevenível: Mortes por dengue na epidemia carioca. *Revista Saúde em Foco/Informe Epidemiológico em Saúde Coletiva* 2002; 24: 65-79.
- Branquinho MS, Marrelli MT, Curado I, Natal D, Barata JM, Tubaki R, et al. Infecção de *Anopheles (Kerteszia) cruzii* por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium vivax* variante VK247 nos municípios de São Vicente e Juquitibá, São Paulo. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 1997, 2: 189-193.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005 b. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Diretoria Técnica de Gestão. - Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 36p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Malária no Brasil. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. - Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília DF: Ministério da Saúde, 2005 a.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. 3a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 3. ed.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação no Rio de Janeiro. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006. 2. ed.

Carneiro SCS, Cestari T, Allen SH, MD, Silva MR. Viral exanthems in the tropics. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 212-220.

Casali CG, Pereira MRR, Santos LMJG, Passos MNP, Fortes BPMD, Valencia LIO, et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004; 37(4): 296 -99.

Cerutti Junior C. Caracterização epidemiológica da malária autóctone do Espírito Santo. São Paulo. Tese [Doutorado em Medicina Tropical]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.

Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *Journal of Clinical Virology* 2006; 35: 147-53.

Crump JA, Youssef FG, Luby SP, Wasty MO, Rangel JM, Taalat M, Oun AS, Mahoney FJ. Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illness in developing countries. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9(5): 539-44.

Daniel-Ribeiro CT, Guimarães de Lacerda MV, Oliveira-Ferreira J. Paludisme dû à *Plasmodium vivax* en Amazonie brésilienne: quelques aspects de son épidémiologie, de ses manifestations cliniques et des réactions immunitaires naturellement acquises. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2008; 101: 243-248.

Deane Leônidas de Mello. Malária vectors in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1986; 81 (Suppl II): 5-14.

Deen JL , Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006; 368: 170-73.

Dégallier N, da Rosa APAT, Vasconcelos PFC, Figueiredo LTM, da Rosa JFST, Rodrigues SG, da Rosa EST. La dengue et ses vecteurs au Brésil. *Bulletin de La Société de Pathologie Exotique* 1996; 89: 128 – 36.

Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Pérez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R et al. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *American Journal of Epidemiology* 1990; vol 131(4): 693-701.

Farcas GA, Zhong KJ, Mazzulli T, Kain KC. Evaluation of Real Art Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis. *Journal Clinical Microbiology* 2004, 42(2): 636-38.

Grobusch, Martin P; Burchard, Gerd Dieter. Diagnosis of Malaria in Returned Travelers. In: Schlagenhauf-Lawlor, Patricia. *Traveler's Malaria*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p. 284-299.

Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 480-96.

Gubler DJ. Epidemic Dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology* 2002; 10(2):100-3.

Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370:c1644-52.

Halstead SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1970; 42(5): 350-362.

Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 1499–539.

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz. Disponível em: <http://www.ipecc.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>. Acesso em 01/04/2009.

Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 313-21.

Lourenço-de-Oliveira R, Vazeille M, Filippis AMB, Failloux AB. *Aedes aegypti* in Brazil: genetically differentiated populations with high susceptibility to dengue and yellow fever viruses. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 98: 43-54.

Mandl KD, Overhage JM, Wagner MM, Lober WB, Sebastiani P, Mostashari F, et al. Implementing Syndromic Surveillance: A Practical Guide Informed by the Early Experience. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2004; 11(2): 141-50.

Marques GRSM, Condino MLF, Serpa LLN, Cursino TVM. Aspectos epidemiológicos de malária autóctone na mata atlântica, litoral norte, Estado de São Paulo, 1985-2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008; 41 (4): 386-389.

Mckenzie F, Sirichaisinthop J, Miller RS, Gasser JR RA, Wongsrichanalai C. Dependence of malaria detection and species diagnosis by microscopy on parasite density. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2003, 69 (4): 372-376.

Mourão MPG. Abordagem sindrômica de doenças febris agudas: a experiência de uma unidade terciária de saúde do Estado do Amazonas. Brasília. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] – UnB/NMT; 2007.

Nothdurft, Hans D; Jelineck, Tomas; Chiodini, Peter L. Use of Malaria Rapid Diagnostic Tests for and by Travelers. In Schlagenhauf-Lawlor, Patricia. *Traveler's Malaria*. Hamilton: BC Decker Inc, 2008 p. 300-305.

Organização Mundial de Saúde. *International Travel and Health: situation as on 1 January 2005*.

Organização Mundial de Saúde. *Malária* [acesso em 15 de junho de 2008.] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html>

Organização Mundial de Saúde. *Dengue Haemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control*, 2nd ed. Geneva 1997.

Organização Mundial de Saúde. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control- New edition*. Genebra 2009.

Organização Mundial de Saúde. *Communicable Diseases Cluster. Severe Falciparum Malária*. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2000; 94 (suppl 1): S1 - S90.

Phuong HL, de Vries PJ, Nga TTT, Giao PT, Hung LQ, Binh TQ et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 123 – 31.

Pinelli LL, Schoepfer ACA, Santos ER, Almeida Netto JR. Resposta terapêutica na malária por *P. falciparum* ao quinino relacionada à antecedentes de doença prévia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1996, 29 (supl. I): 165.

Poon LLM, Y Guan Y, Nicholls JM, Yuen KY, Peiris JSM. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infectious Diseases* 2004; 4(11): 663-671.

Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illness in endemic populations. *Tropical medicine and International Health* 2008; 13 (2): 1328-40.

Reis BY, Mandl KD. Syndromic Surveillance: The Effects of Syndrome Grouping on Model Accuracy and Outbreak Detection. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 44: 235-41.

Rodhain F. Problems posed by the spread of *Aedes albopictus*. *Bulletin de La Société de Pathologie Exotique* 1996; 89(2):137-40.

Saez-Alquézar A, Ramos AMSV, Di Santi SM, Branquinho MS, Kirchgatter K, Cordeiro IAC, et al. Controle da malária transfusional em região endêmica e não endêmica do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(1): 27-34.

Sarkar PK, Ahluwalia G, Vijayan VK, Talwar A. Critical care aspects of Malaria. *Journal of Intensive Care Medicine* 2010; 25(2): 93-103.

Shin Shiang LO, Andrade JCR, Condino MLF, Alves MJCP, Semeghini MG, Galvão EC. Malária em usuários de drogas de administração endovenosa associada à soropositividade para HIV. *Revista de Saúde Pública* 1991; 25(1): 17-22.

Shu PY, Huang JH. Current advances in dengue diagnosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2004; 11(4): 642-50.

Singh B, Cox-Singh J. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends in Parasitology* 2008; 24(9): 406-10.

Sloane PD, MacFarquhar JK, Sukbert-Bennett E, Mitchell M, Akers R, Weber DJ, Howard K. Syndromic surveillance for emerging infections in office practice using billing data. *Annals of Family Medicine* 2006; 4(4): 351-8.

Speers DJ, Ryan S, Harnett G, Childlow G. Diagnosis of malária aided by polymerase chain reaction in two cases with low parasitemia. *Internal Medicine Journal* 2003; 33: 613-15.

Suárez-Mutis MC, Martínez-Espinosa FE, Albuquerque BC. Malária. In: Coura, José Rodrigues. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005 2v.p. 833-58.

Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. *BMJ* 2009; 339: 1189-93.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E. Dengue e febre hemorrágica do dengue no Brasil: que tipo de pesquisas a sua tendência, vigilância e experiências de controle indicam ser necessárias? *Cadernos de Saúde Pública* 2005; 21(5): 1307-15.

Toledo ALA, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FC. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; 22(5): 933-40.

Torres KL, Figueiredo DV, Zalis MG, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim W, Ferreira-da-Cruz MF. Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of Plasmodium vivax in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. Parasitology Research. 2006; 98: 519-524.

Torres, Eric Martínéz. Dengue. 20. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.

Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu MR. Clinical Review: Severe malária. Critical Care 2003, 7:315-323.

Tsai TF, Vaughn DW, Solomon T. Flavivirus. In Mandell, Gerald, Bennett John E, Dolin Raphael. Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005 2v p.1926-1950.

Ueno MH, Forattini OP, Kakitani I. Distribuição vertical e sazonal de Anopheles (Kertezia) em Ilha Comprida, SP. Revista de Saúde Pública 2007; 41(2): 269-75.

Vita W P, Nicolai CCA, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. Revista Brasileira de Clínica Médica, 2009; 7: 11-14.

Wakimoto MD, Azevedo MB, Oliveira JS, Vonmaro RV, Dornas JE. A experiência de um hospital público na vigilância e assistência aos casos de dengue durante a epidemia de 2002. Revista Saúde em Foco/Informe Epidemiológico em Saúde Coletiva 2002; 24: 55-63.

Whitty CJM, Lalloo D, Ustianowski A. Malaria: an update on treatment of adults in non-endemic countries. BMJ 2006; 333:241-245.

Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki , Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory Indicators. Journal of Infectious Diseases 2007; 195: 1089-96.

Wilde H, Suankratay C. There is Need for Antigen-Based Rapid Diagnostic Tests to Identify Common Acute Tropical Illnesses. *Journal of Travel Medicine* 2007; 14 (4):254–58.

Wilder-Smith A , Tambyah PA. Severe dengue vírus infection in travelers. *Journal of Infectious Diseases* 2007; 195: 1081-3.

Wilder-Smith A, Earnest A, Paton NI. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1818-23.

Wilson M E, Weld L H, Boggild A, Keystone J S, Kain K C, von Sonnenburg F, Schwartz E. Fever in Returned Travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical Infectious Diseases* 2007 b; 44(12): 1560-68.

Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007a; 20: 449-53.

Wong SSY, Path MRC, Yuen KY. Avian Influenza Virus Infections in Humans. *Chest* 2006; 129: 156-68.

Wyse APP, Bevilacqua L, Rafikov M. Modelo Matemático Sazonal para Malária. *TEMA Tendências em Matemática Aplicada e Computacional* 2006; 7 (2): 391-400.


Zalis MG, Ferreira-Da-Cruz MF, Balthazar-Guedes HC, Banic DM, Alecrim W, Souza JM et al. Malária diagnosis: standardization of a polymerase chain reaction for the detection of *Plasmodium falciparum* parasites in individuals with low-grade parasitemia. *Parasitology Research* 1996, 82: 612.

ANEXOS


Anexo I. Instrumento utilizado para coleta de dados dos pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Febris Agudas

2797030031

Cod



Ambulatório Sentinela de Doenças Febris Agudas / Dengue (IPEC-Fiocruz)



FIOCRUZ
Codigo / BE

Observador
 1 Patricia 4 Bruno 1 A
 2 Rogerio 5 Diego 2 B
 3 Clarice 6 Patricia P

Data de Atendimento

Nome

Data de Nascimento

Cor 1 Branca 3 Amarelo 2 1º Grau Incompleto 6 3º Grau Incompleto
 2 Preta 4 Parda 3 1º Grau Completo 7 3º Grau Completo
 5 Indio 4 2º Grau Incompleto 9 SD

Grau de Instrução
 1 Analfabeto 5 2º Grau Completo

Nat Sexo 1 M 2 F

Nome da Mãe

Endereço Residência

Bairro Tempo de residência (em anos) Cidade Estado

Localidade 1 Rural 2 Urbana

Telefone - Telefone contato - Ocupação

Bairro de Trabalho

Dados epidemiológicos (últimos 30 dias)

Viagem Recente 1 Sim 2 Não Local a

Data da Viagem

Casos Semelhantes 1 Sim 2 Não Casa 1 Sim 2 Não Vizinho 1 Sim 2 Não Trabalho 1 Sim 2 Não

Exposição Enchente 1 Sim 2 Não Limpeza de locais c/ ratos 1 Sim 2 Não Contato com aves 1 Sim 2 Não

Entrada em vala negra 1 Sim 2 Não Área de Malária Último 3 meses 1 Sim 2 Não Ingestão de peixe cru 1 Sim 2 Não

Entrada em cavernas 1 Sim 2 Não Contato c/carrapatos 1 Sim 2 Não Ingestão de leite cru 1 Sim 2 Não

Limpeza de Esgotos/Fossa 1 Sim 2 Não Contato com animais doentes 1 Sim 2 Não Ingestão de Açai 1 Sim 2 Não

Limpeza de caixa D'água 1 Sim 2 Não Contato com Caramujo 1 Sim 2 Não Abastecimento de água:
 1 Rede geral 2 Poço/Nascente
 3 Outra

Tratamento da água de beber:
 1 não 2 clora/filtra/ferve
 3 água mineral

5323030039		Cod		
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
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 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não
	Consistência <input type="checkbox"/> 1 Liq <input type="checkbox"/> Liq <input type="checkbox"/> 2 Past. <input type="checkbox"/> Past.			Dispneia <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. Respiratória

--	--

Freq. Respiratória

--	--

Enchimento capilar lentificado

<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 1 Sim
<input type="checkbox"/> 2 Não	<input type="checkbox"/> 2 Não

Pulso filiforme

<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 1 Sim
<input type="checkbox"/> 2 Não	<input type="checkbox"/> 2 Não

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

2629030035		Cod	
Hepatomegalia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dor a 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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <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 Parvovirus B19
- 6 Infec. aguda HIV
- 7 Varicela
- 8 Citomegalovírus
- 9 Enterovírus
- 10 Meningococemia
- 11 Rickettsioses
- 12 Leptospirose
- 13 Febre amarela
- 14 Hepatites
- 15 Malária
- 16 Adenovirus
- 17 Rinovírus
- 18 meningites
- 19 Influenza
- 20 para-Influenza
- 21 USR
- 22 Mononucleose
- 23 Outros

Diagnóstico por Síndromes

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

IGM <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	

9390030037

Tabela II-Exame

Cod

Laboratório

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

Laboratório

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

--	--	--	--

Data Exame

		/			/		
--	--	---	--	--	---	--	--

Htc% Plaq. (x10³)

		,			
--	--	---	--	--	--

Hb Leucócitos

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

Bas Eos Jovens

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

Bast Seg

--	--	--	--

Linf Monócito Atípico

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

Data Exame

		/			/		
--	--	---	--	--	---	--	--

Htc% Plaq. (x10³)

		,			
--	--	---	--	--	--

Hb Leucócitos

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

Bas Eos Jovens

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

Bast Seg

--	--	--	--

Linf Monócito Atípico

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

Tgo Tgp

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

Albumina FA

		,			
--	--	---	--	--	--

TAP (%) BbD

		,			
--	--	---	--	--	--

BbT Gama GT

		,			
--	--	---	--	--	--

Ureia Sódio

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

Creat

		,	
--	--	---	--

VHS Amilase

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

Glicose K+

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

Tgo Tgp

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

Albumina FA

		,			
--	--	---	--	--	--

TAP (%) BbD

		,			
--	--	---	--	--	--

BbT Gama GT

		,			
--	--	---	--	--	--

Ureia Sódio

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

Creat

		,	
--	--	---	--

VHS Amilase

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

Glicose K+

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