MINISTÉRIO DA SAÚDE

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

6ª edição revisada

VOLUME 2

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Ações Estratégicas de
Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

6ª edição revisada

VOLUME 2

Brasília DF 2024

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

2017 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

Tiragem: 6ª edição revisada – 2024 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente
Coordenação-Geral de Editoração Técnico-Científica em Vigilância em Saúde
SRTV, quadra 701, via W5 Norte,
Edifício PO 700, 7º andar
CEP: 70723-040 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br
E-mail: cgevsa@saude.gov.br

Ministra de Estado da Saúde:
Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:
Ethel Leonor Noia Maciel – SVSA/MS

Edição científica:
Agnes Soares da Silvar – SVSA/MS
Angélica Espinosa Barbosa Miranda – SVSA/MS
Alda Maria da Cruz – SVSA/MS
Aline Amaral Imbeloni – SVSA/MS
Dráurio Barreira – SVSA/MS
Eder Gatti – SVSA/MS
Guilherme Loureiro Werneck – SVSA/MS
Letícia de Oliveira Cardoso – SVSA/MS
Lívia Carício Martins – SVSA/MS
Márcio Garcia – SVSA/MS

Edição executiva:
Guilherme Werneck – SVSA/MS

Assessoria editorial:
Fátima Sonally Sousa Gondim – SVSA/MS
Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho – SVSA/MS
Maryane Oliveira Campos – SVSA/MS
Olavo de Moura Fontoura – SVSA/MS
Paola Barbosa Marchesini – SVSA/MS
Sarah Yasmin Lucena Gomes – SVSA/MS
Sheyla Maria Araujo Leite – SVSA/MS

Pontos focais:
Augusto César Cardoso dos Santos – SVSA/MS
Carmen Silva Bruniera Domingos – SVSA/MS
Carolina Geralda Alves – SVSA/MS
Cássio Ricardo Ribeiro – SVSA/MS
Karla Neves Laranjeira Braga – SVSA/MS
Maria José Chiabai – SVSA/MS
Nidiane da Silva Alves – SVSA/MS

Colaboração:
Alessandro Aldrin Pinheiro Chagas – Conasems
Nereu Henrique Monsano – Conass

Colaboração – figuras:
Rhander David de Lima Souza – CGDEP/SVSA/MS
Raones Ramos – CGDEP/SVSA/MS

Diagramação:
Fred Lobo – Cgevsa/Daevs/SVSA/MS
Sabrina Lopes – Cgevsa/Daevs/SVSA/MS

Normalização:
Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Revisão textual:
Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente.

Guia de vigilância em saúde : volume 2 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. – 6. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

3 v. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6edrev.pdf
ISBN 978-65-5993-505-5

1. Vigilância em saúde – guia. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Saúde pública. I. Título.

CDU 616.4 (036)

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0003

Título para indexação:
Guide to Health Surveillance: volume 2

SUMÁRIO

CAPÍTULO 4 *459*

Infecção pelo HIV e aids *461*

Hepatites virais *483*

Sífilis adquirida e em gestante *499*

Sífilis congênita *511*

Síndrome do corrimento uretral masculino *521*

CAPÍTULO 5 *529*

Hanseníase *531*

Tuberculose *549*

Micobactérias não tuberculosas *605*

CAPÍTULO 6 *629*

Micoses endêmicas *629*

Coccidioidomicose *631*

Criptococose *647*

Esporotricose *671*

Histoplasmose *687*

Paracoccidioidomicose *705*

CAPÍTULO 7 *723*

Arboviroses de importância em saúde pública no Brasil *725*

Dengue, chikungunya e Zika *727*

Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika *783*

Febre amarela *797*

Febre do Nilo Ocidental *831*

CAPÍTULO 8 *849*

Doença de Chagas *851*

Leishmaniose tegumentar americana *885*

Leishmaniose visceral *901*

Malária *921*

CAPÍTULO 9 *955*

Esquistossomose mansoni *957*

Geo-helmintíases *971*

Tracoma *979*

Oncocercose *989*

Filariose linfática *997*

EQUIPE DE COLABORADORES *1.005*

4

INFECÇÃO PELO HIV E AIDS

HEPATITES VIRAIS

SÍFILIS ADQUIRIDA E EM GESTANTE

SÍFILIS CONGÊNITA

SÍNDROME DO CORRIMENTO URETRAL MASCULINO

4

INFECÇÃO PELO HIV E AIDS

CID-10: infecção pelo HIV – Z21; aids – B20-B24; gestante HIV – Z21; e criança exposta ao HIV – Z20.6

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua manifestação clínica em fase avançada, a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), ainda representam um problema de saúde pública de grande relevância na atualidade, em função de sua transcendência e seu caráter pandêmico.

A infecção pelo HIV, sem tratamento, pode evoluir para aids, resultando em grave disfunção do sistema imunológico, à medida que vão sendo destruídos os linfócitos T-CD4+, uma das principais células-alvo do HIV.

A história natural dessa infecção vem sendo alterada, consideravelmente, pela terapia antirretroviral (Tarv), iniciada no Brasil em 1996, e pelo tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente da carga viral a partir de 2013, o que resultou em aumento da sobrevida das pessoas, mediante reconstituição das funções do sistema imunológico e redução de infecções oportunistas (IO).

AGENTES ETIOLÓGICOS

HIV-1 e HIV-2 são retrovírus citopáticos e não oncogênicos, pertencentes ao gênero *Lentivirus* e à família Retroviridae. Para se multiplicarem, necessitam de uma enzima (transcriptase reversa) responsável pela transcrição do ácido ribonucleico (RNA) viral para uma cópia do ácido desoxirribonucleico (DNA), e tornam-se capazes de se integrar ao genoma do hospedeiro.

RESERVATÓRIO

O ser humano.

MODO DE TRANSMISSÃO

O HIV pode ser transmitido por via sexual (esperma e secreção vaginal), sanguínea (via parenteral e gestação/parto para a criança) e aleitamento materno. A transmissão vertical para a criança pode ocorrer durante a gestação, o parto e a amamentação.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O tempo médio entre a infecção pelo HIV e o aparecimento de sinais e de sintomas da fase aguda, denominada síndrome retroviral aguda (SRA), é de uma a três semanas.

PERÍODO DE LATÊNCIA CLÍNICA

Após a infecção aguda, o tempo para o desenvolvimento de sinais e sintomas da aids é em média de dez anos. Entretanto, sinais e sintomas de imunodeficiência associada à infecção pelo HIV, não aids, podem aparecer com período de latência variável após a infecção aguda.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A partir do momento em que a pessoa é infectada, ela tem a capacidade de transmitir o HIV.

Durante o período de infecção recente, ou em pessoas sem tratamento antirretroviral, ou durante o estágio mais avançado da infecção, a carga viral do HIV é mais alta e existe aumento da transmissibilidade do vírus. Outros processos infecciosos e inflamatórios também favorecem essa transmissão, especialmente quando presente alguma infecção sexualmente transmissível (IST).

A replicação viral ativa e a livre circulação do vírus na corrente sanguínea causam a formação de um pico de viremia por volta de 21 a 28 dias após a exposição ao HIV. Essa viremia, geralmente transitória no início da infecção, está associada a um declínio acentuado no número de Linfócitos T CD4+, que se reverte rapidamente, com a diminuição da carga viral. Após isso, segue-se um longo período de queda gradual de Linfócitos T CD4+ e aumento de carga viral, até chegar ao estágio de doença avançada.

SUSCETIBILIDADE

No Brasil, a epidemia de HIV está concentrada em alguns segmentos populacionais que representam a maior proporção de casos novos da infecção, como gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas trans e travestis e trabalhadoras(es) do sexo. Além disso, destaca-se o aumento da infecção pelo HIV em adolescentes e jovens.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

INFECÇÃO AGUDA

Essa fase ocorre nas primeiras semanas da infecção pelo HIV, quando o vírus é replicado intensivamente nos tecidos linfoides. Nem todas as pessoas recém-infectadas apresentam sintomas relacionados à fase aguda, e outras, quando apresentam, ocorre de forma não específica. A infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada quanto por resposta imune intensa e queda rápida na contagem de Linfócitos T CD4+, de caráter transitório.

Essa infecção é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado síndrome retroviral aguda (SRA). As principais manifestações clínicas de SRA incluem febre, cefaleia, astenia, linfadenomegalia, faringite, exantema, anorexia, sudorese e mialgia. Sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. Alguns pacientes também podem apresentar candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. Em geral, alguns sinais e/ou sintomas relacionados a SRA estão presentes nessa fase de infecção, no entanto, podem ser de leve intensidade e passarem despercebidos ou sem importância.

A SRA é autolimitada e a maior parte dos sinais e dos sintomas desaparece em três a quatro semanas. Linfadenopatia, letargia e astenia podem persistir por vários meses. A presença de manifestações clínicas mais intensas e prolongadas (por período superior a 14 dias) pode estar associada à progressão mais rápida da doença.

LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA

Nessa fase, o exame físico costuma ser normal, exceto pela linfadenopatia, que pode persistir após a infecção aguda. Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais, como plaquetopenia, anemia e leucopenia leves. Os exames sorológicos para HIV são reagentes e a contagem de LT-CD4+ pode estar estável ou em declínio.

Enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 células/mm^3, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo a tuberculose. Com a progressão da infecção, começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas.

À medida que a infecção progride surgem sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (exemplos: pneumonia, sinusite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, além do herpes-zóster. A candidíase oral é um marcador clínico precoce de imunodepressão grave, e foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Além da leucoplasia oral pilosa, a diarreia crônica e febre de origem indeterminada também são preditores de evolução para aids.

AIDS

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor de aids. Entre as infecções oportunistas, destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de LT-CD4+ situa-se, na maioria das vezes, abaixo de 200 células/mm^3.

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias, que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo vírus.

Para mais informações sobre manifestações clínicas, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos* (Brasil, 2018b), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.

COMPLICAÇÕES

Além das infecções oportunistas, neoplasias e nefropatia, a infecção pelo HIV pode agravar o prognóstico e a progressão de outras infecções transmissíveis em caso de coinfecção (tuberculose, hepatites virais, sífilis, entre outras).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO RÁPIDO/LABORATORIAL

A doença pode ou não ter expressão clínica logo após a infecção, sendo importante que o profissional saiba conduzir a investigação diagnóstica quando houver suspeita de risco de infecção pelo HIV. Além disso, é imprescindível conhecer os conceitos de janela diagnóstica e de soroconversão.

Janela diagnóstica é o tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento ou a detecção de um marcador da infecção, como RNA viral, DNA proviral, antígeno p24 ou anticorpo. A duração desse período depende do tipo e da sensibilidade do teste, além do método utilizado para detectar o marcador. No caso de testes que detectam anticorpos, utiliza-se o termo janela imunológica, ou janela de soroconversão, que é o período entre a infecção até a primeira detecção de anticorpos contra o agente infeccioso.

Considera-se adequado trabalhar com o período médio de janela imunológica de 30 dias, pois é o tempo após o qual a maioria dos indivíduos apresentará resultados reagentes nos testes utilizados para a investigação inicial da infecção pelo HIV. Deve-se considerar, entretanto, que muitos fatores podem contribuir para que esse período não seja equivalente para todos os indivíduos, pois a soroconversão é algo particular de cada organismo, existindo a possibilidade de o tempo ser maior ou menor que 30 dias. Além disso, pessoas em uso de antirretroviral para profilaxia pós-exposição (PEP) ou profilaxia pré-exposição (PrEP) também podem apresentar maior período de soroconversão.

Por isso, caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. No período de janela imunológica, os únicos testes capazes de identificar o vírus são os de biologia molecular, com a detecção do material genético viral.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADE MENOR OU IGUAL A 18 MESES

A identificação precoce da criança infectada verticalmente é essencial para o início da terapia antirretroviral (Tarv), para a profilaxia das infecções oportunistas e para o manejo das intercorrências infecciosas e dos distúrbios nutricionais.

No entanto, a passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG-HIV interfere no diagnóstico sorológico da infecção viral. Os anticorpos maternos podem persistir até os 18 meses de idade, portanto métodos que realizam a detecção de anticorpos não são recomendados para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses de idade, sendo necessária a realização de testes moleculares, como a quantificação do RNA viral (carga viral) e o teste para detecção do DNA pró-viral.

O exame de carga viral para fins diagnósticos, em crianças com idade inferior ou igual a 18 meses, e o teste de detecção do DNA pró-viral devem ser realizados considerando as indicações do *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes* (Brasil, 2018c), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.

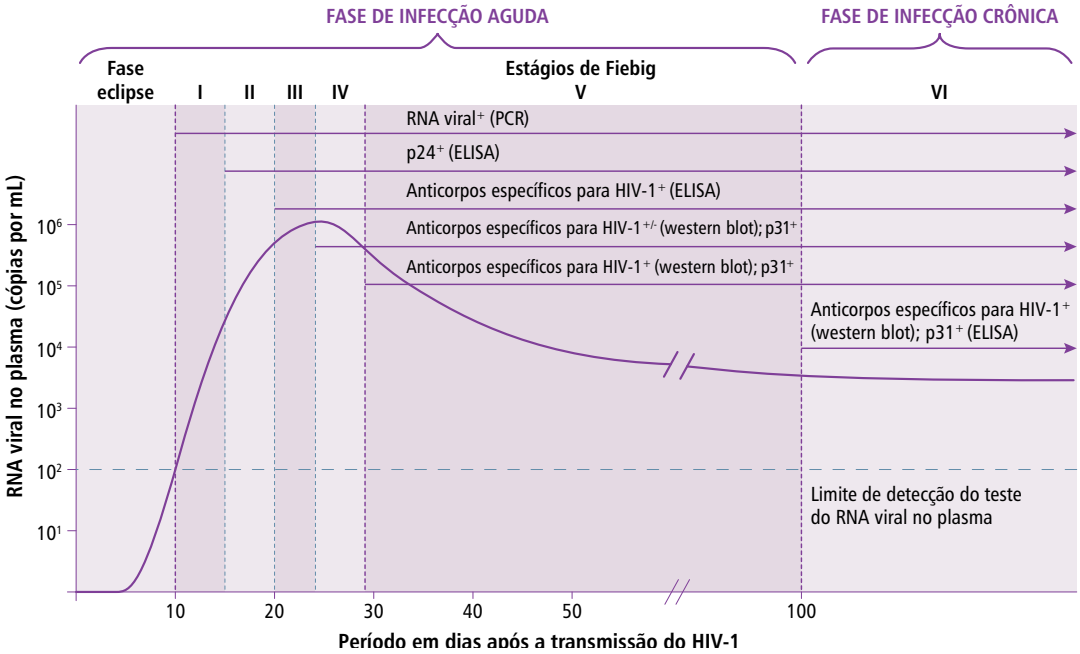
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADE SUPERIOR A 18 MESES, ADOLESCENTES E ADULTOS

Para o diagnóstico da infecção pelo HIV, é importante compreender detalhadamente o tempo de curso da viremia e da soroconversão durante a infecção recente pelo vírus. Nesse sentido, Fiebig *et al*. (2003) propuseram um sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV-1, conforme detecção dos marcadores RNA viral, antígenos (exemplo: p24) e anticorpos anti-HIV (IgM e IgG) (Figura 1).

Para a investigação desses marcadores em amostras biológicas, podem ser utilizados os seguintes testes diagnósticos:

- **Testes moleculares:** detectam diretamente o RNA viral (PCR – teste qualitativo ou de quantificação da carga viral do HIV) ou o DNA pró-viral (teste qualitativo de detecção do DNA pró-viral), desempenhando papel importante quando a detecção de anticorpos não é possível.
- **Imunoensaios (IE):** como ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) ou quimiluminescência são capazes de detectar anticorpos anti-HIV (IgG e IgM) e, em alguns casos, permitem também a detecção do antígeno p24.
- **Testes rápidos:** são imunoensaios (IE) simples que majoritariamente utilizam a metodologia de imunocromatografia, não necessitam de estrutura laboratorial para sua realização e fornecem resultados em até 30 minutos. São realizados preferencialmente de forma presencial (teste realizado na presença do indivíduo), com amostra de sangue total obtida por punção digital ou com amostra de fluido oral.
- **Western blot/imunoblot/imunoblot rápido:** são ensaios que apresentam proteínas virais imobilizadas em suas membranas, capazes de se ligar a anticorpos anti-HIV específicos.

FIGURA 1 – Estágios da infecção pelo HIV-1 definidos com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais



Fonte: adaptado de McMichael *et al*., 2010.

Para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV, os serviços de saúde/laboratórios públicos, privados e conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) devem adotar os fluxogramas preconizados pelo *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf.

Um fluxograma é formado por dois ou mais testes combinados (rápidos ou laboratoriais), com o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo de um resultado reagente no teste inicial. O primeiro teste a ser realizado deve ser o mais sensível, seguido por um segundo teste mais específico, a fim de eliminar resultados falso-reagentes.

Nos fluxogramas (rápido e laboratorial), o resultado não reagente é liberado com base em um único teste com elevada sensibilidade (teste inicial); entretanto, caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. Quando o resultado for reagente, deve ser complementado com um segundo teste, conforme o fluxograma de testagem escolhido, a fim de concluir o resultado da amostra.

Para a confirmação do diagnóstico realizado com testes não presenciais (cujos procedimentos não foram feitos na presença do indivíduo), é necessária a coleta de uma segunda amostra o mais rapidamente possível, a qual deverá ser submetida ao primeiro teste do fluxograma escolhido.

Os fluxogramas compostos por testes rápidos possibilitam a ampliação do acesso ao diagnóstico, bem como agilizam a liberação do resultado, o que permite a antecipação do início do tratamento – preservando, dessa forma, o sistema imunológico do indivíduo infectado e reduzindo a transmissão.

Todos os indivíduos recém-diagnosticados podem ser tratados, mas é importante realizar a coleta para o exame de quantificação da carga viral e de contagem de Linfócito T CD4+ antes do início do tratamento. Gestantes com diagnóstico de infecção pelo HIV durante o pré-natal, além dos exames mencionados, deve ser realizada a coleta para a genotipagem do HIV. Ressalta-se que o início da terapia não deve ser postergado, enquanto os resultados dos exames são aguardados.

Para mais informações referentes aos fluxogramas de diagnóstico, consultar o *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf.

RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV-2

O Ministério da Saúde monitora o risco de infecção pelo HIV-2, a despeito de a infecção pelo HIV-1 ser a mais prevalente no Brasil. Essa medida se faz necessária tendo em vista o fluxo intenso de pessoas entre o Brasil e as áreas endêmicas para o HIV-2. A distinção entre HIV-1 e HIV-2 é fundamental para a administração correta do tratamento.

No *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf, estão listadas as situações em que se deve suspeitar de infecção pelo HIV-2 e quais os procedimentos a serem realizados para a investigação da infecção.

TRATAMENTO

O tratamento objetiva melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida de pessoas vivendo com HIV, em função da redução da carga viral e da reconstituição do sistema imunológico. Evidências científicas indicam que a Tarv representa potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV. A partir de 2013, no Brasil, ampliou-se a recomendação de oferta do tratamento a todas as pessoas logo após a confirmação do diagnóstico, independentemente de critérios clínicos e imunológicos.

Mais informações a respeito da terapêutica medicamentosa das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) podem ser encontradas no *Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos* (Brasil, 2018b), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts, bem como no *Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes* (Brasil, 2018c), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVO

Monitorar casos notificados de HIV/aids e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar medidas de prevenção e controle e avaliar o impacto da intervenção.

No Brasil, desde os anos 1980, a vigilância epidemiológica da aids é baseada na notificação compulsória de casos.

A partir de 2000, os casos de gestante/parturiente/puérpera com HIV e criança exposta passam a ser notificados, com o objetivo de conhecer o estado sorológico e o comportamento da infecção nessa população, para planejamento e avaliação das medidas de prevenção e controle.

Em 2014, a notificação da infecção pelo HIV também se tornou compulsória, o que permite caracterizar e monitorar tendências, perfil epidemiológico, riscos e vulnerabilidades na população infectada, a fim de aprimorar a política pública de controle da epidemia.

A vigilância da infecção pelo HIV e da aids está baseada em um modelo de vigilância dos eventos: infecção pelo HIV, adoecimento (aids) e óbito. Tal vigilância utiliza dados de estudos seccionais e longitudinais, além de informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (Siscel), do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e do Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas Vivendo com HIV (SIMC).

DEFINIÇÃO DE CASO

DEFINIÇÃO DE CASOS DE HIV EM CRIANÇAS MENORES DE 13 ANOS DE IDADE

- Definição de caso de infecção pelo HIV em indivíduos com menos de 13 anos de idade: todo indivíduo com menos de 13 anos de idade diagnosticado com infecção pelo HIV, seguindo os fluxogramas vigentes.
  - para indivíduos com idade superior a 18 meses e inferior a 13 anos: consultar a Portaria SVS/MS n.º 29, de 17 de dezembro de 2013 (Brasil, 2013), disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2013/prt0029_17_12_2013.html e https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf, e o *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018c), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.
- Critério excepcional óbito: todo óbito com menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum campo da Declaração de Óbito e investigação epidemiológica inconclusiva.

DEFINIÇÃO DE CASOS DE HIV EM INDIVÍDUOS COM 13 ANOS DE IDADE OU MAIS

- Definição de caso de infecção pelo HIV em indivíduos com 13 anos ou mais de idade: todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais diagnosticado com infecção pelo HIV, seguindo os fluxogramas vigentes.
- Critério excepcional óbito: todo óbito com menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum campo da Declaração de Óbito e investigação epidemiológica inconclusiva.

DEFINIÇÃO DE CASOS DE GESTANTE/PARTURIENTE/PUÉRPERA COM HIV

Toda mulher em que for detectada a infecção por HIV, ou aquela que já tenha o diagnóstico confirmado de HIV ou aids, no momento da gestação, do parto ou do puerpério.

DEFINIÇÃO DE CASOS DE CRIANÇA EXPOSTA AO HIV

Toda criança nascida de mãe infectada ou que tenha sido amamentada por mulher infectada pelo HIV.

DEFINIÇÃO DE CASOS DE AIDS EM CRIANÇAS MENORES DE 13 ANOS DE IDADE

Toda criança menor de 13 anos de idade que atenda aos critérios de definição de caso de aids contidos no Quadro 1. Os Quadros 2 e 3 trazem informações que auxiliam na definição de casos de aids para fins de vigilância epidemiológica (Brasil, 2004).

QUADRO 1 – Critérios de definição de casos de aids em crianças menores de 13 anos de idade

CRITÉRIO CDC ADAPTADO – REVISÃO 2013
Evidência de diagnóstico de infecção pelo HIV por testes imunológicos ou virológicos, normatizados pelo Ministério da Saúde[a] de acordo com a idade atual da criança[b] + Diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de imunodeficiência de caráter moderado ou grave (Quadro 2) e/ou Contagem de linfócitos T-CD4+ menor do que o esperado para a idade atual da criança (Quadro 3)
CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO[c]
Menção de aids/Sida (ou termos equivalentes) em algum campo da Declaração de Óbito ou Menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) e de doença indicativa/presuntiva de aids em algum campo da Declaração de Óbito + Investigação epidemiológica inconclusiva

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]Para a lista completa de testes imunológicos e virológicos normatizados pelo Ministério da Saúde, consultar o *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf, aprovado pela Portaria SVS/MS n.º 29, de 17 de dezembro de 2013 (Brasil, 2013), disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2013/prt0029_17_12_2013.html.

[b]*Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes* (Brasil, 2018c), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.

[c]Investigação epidemiológica inconclusiva é aquela em que, após a busca em prontuários, o caso não puder ser descartado ou enquadrado em um dos critérios principais, pela falta de registro de dados clínicos/laboratoriais. A data do diagnóstico na ficha de notificação e de investigação é aquela em que o indivíduo se enquadrou em um dos critérios de definição de caso de aids, ou seja, em que se tenha evidência clínica e laboratorial, exceto no critério óbito. Nesse caso, a data do diagnóstico é igual à do óbito.

QUADRO 2 – Doenças, sinais ou sintomas indicativos de imunodeficiência em crianças menores de 13 anos de idade, diagnosticadas por método definitivo (d) e presuntivo

CARÁTER LEVE[a]	CARÁTER MODERADO[a]	CARÁTER GRAVE[a]
• Aumento crônico da parótida • Dermatite persistente • Esplenomegalia • Hepatomegalia • Linfadenopatia (≥ 0,5 cm em mais de dois sítios) • Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média e sinusite)	• Anemia por mais de 30 dias (d) • Candidose oral resistente ao tratamento persistindo por mais de 2 meses em maiores de 6 meses de idade • Diarreia recorrente ou crônica (d) • Febre persistente (superior a um mês) (d) • Gengivoestomatite herpética recorrente • Hepatite • Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal (antes de 1 mês de idade) (d) • Herpes-zóster (d) • Infecção por citomegalovírus (antes de 1 mês de idade) • Leiomiossarcoma (d) • Linfopenia (por mais de 30 dias) (d) • Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse • Miorcardiopatia (d) • Nefropatia • Nocardiose (d) • Pneumonia linfoide intersticial • Toxoplamose (antes de 1 mês de idade) • Trombocitopenia (d) • Tuberculose pulmonar • Varicela disseminada (d)	• Candidose do esôfago, traqueia (d), brônquios (d) ou pulmão (d) • Citomegalovirose, exceto fígado, baço ou linfonodos (em maiores que 1 mês de idade) • Coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar • Criptococose extrapulmonar (d) • Criptosporidiose (com diarreia por um período superior a um mês) (d) • Encefalopatia (determinada pelo HIV) • Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal (d) • Herpes simples mucocutâneo (período superior a um mês, em crianças com mais de 1 mês de idade) • Histoplasmose disseminada (d) • Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (d) • Isosporidiose intestinal crônica (d) • Leucoencefalopatia multifocal progressiva • Linfoma não Hodgkin de células B e outros linfomas dos tipos histológicos, linfoma maligno de células grandes ou clivadas (Burkitt ou não Burkitt), oulinfoma malignoimunoblástico sem outra especificação (d) • Linfoma primário do cérebro (d) • Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* • Micobacteriose disseminada (exceto tuberculose e hanseníase – e não empulmões, pele, linfonodos cervicais/hilares) • Sarcoma de Kaposi • Sepse recorrente por Salmonella (não tifoide) (d) • Síndrome de emaciação • Toxoplasmose cerebral (em crianças com mais de 1 mês de idade) • Tuberculose disseminada ou extrapulmonar

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]A definição da gravidade das doenças, sinais e/ou sintomas corresponde às categorias da classificação clínica do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1994).

QUADRO 3 – Contagem de linfócitos T-CD4+ de acordo com a idade da criança

FAIXA ETÁRIA	CONTAGEM DE LT-CD4+ (% DO TOTAL DE LINFÓCITOS)
<12 meses	<1.500 células por mm^3 (<25%)
De 1 a 5 anos	<1.000 células por mm^3 (<25%)
De 6 a 12 anos	<500 células por mm^3 (<25%)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

DEFINIÇÃO DE CASOS DE AIDS EM INDIVÍDUOS COM 13 ANOS DE IDADE OU MAIS

Todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que atenda a critérios de definição de caso de aids contidos no Quadro 4. Os Quadros 5 e 6 trazem informações que auxiliam na definição de casos de aids para fins de vigilância epidemiológica (Brasil, 2004).

QUADRO 4 – Critérios de definição de casos de aids em indivíduos com 13 anos de idade ou mais

1. CRITÉRIO CDC ADAPTADO – REVISÃO 2013
Evidência de diagnóstico de infecção pelo HIV por testes imunológicos ou virológicos, normatizados pelo Ministério da Saúde + Evidência de imunodeficiência: diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de aids (Quadro 5) e/ou Contagem de linfócitos T-CD4+ <350 células/mm^3
2. CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/CARACAS
Evidência de diagnóstico de infecção pelo HIV por testes imunológicos ou virológicos, normatizados pelo Ministério da Saúde[a] + Somatório de, pelo menos, dez pontos, de acordo com a escala de sinais, sintomas ou doenças (Quadro 6)
3. CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO[b]
Menção de aids/Sida (ou termos equivalentes) em algum campo da Declaração de Óbito ou Menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) E de doença indicativa/presuntiva de aids em algum campo da Declaração de Óbito + Investigação epidemiológica inconclusiva

Fonte: DCCI/SVS/MS.

[a]Para a lista completa de testes imunológicos e virológicos normatizados pelo Ministério da Saúde, consultar o *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças* (Brasil, 2018a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf, aprovado pela Portaria SVS/MS n.º 29, de 17 de dezembro de 2013 (Brasil, 2013), disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2013/prt0029_17_12_2013.html.

[b]Investigação epidemiológica inconclusiva é aquela em que, após a busca em prontuários, o caso não puder ser descartado ou enquadrado em um dos critérios principais, pela falta de registro de dados clínicos/laboratoriais. A data do diagnóstico na ficha de notificação e de investigação é aquela em que o indivíduo se enquadrou em um dos critérios de definição de caso de aids, ou seja, em que se tenha evidência clínica e laboratorial, exceto no critério óbito. Nesse caso, a data do diagnóstico é igual à do óbito.

QUADRO 5 – Doenças indicativas de aids: diagnóstico definitivo e/ou presuntivo

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
• Candidose de traqueia, brônquios ou pulmões • Câncer cervical invasivo • Criptococose extrapulmonar • Criptosporidiose intestinal crônica (por período superior a um mês) • Coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar • Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos e não exclusivamente nos pulmões ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associados a qualquer outra localização) • Isosporidiose intestinal crônica (por período superior a um mês) • Linfoma primário do cérebro (em qualquer idade) • Linfoma não Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não Burkitt) e linfoma maligno imunoblástico – sem outra especificação (termos análogos: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico) • Sepse recorrente por *Salmonella* (não tifoide) • Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	• Candidose do esôfago • Citomegalovirose sistêmica (em qualquer outro local, exceto fígado, baço e linfonodos) • Retinite por citomegalovírus • Herpes simples mucocutâneo (por período superior a um mês) • Leucoencefalopatia multifocal progressiva • Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* • Toxoplasmose cerebral • Micobacteriose disseminada (exceto tuberculose ou hanseníase – em órgãos outros que não os pulmões, pele ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associados a qualquer outra localização)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

QUADRO 6 – Escala com a pontuação para cada sinal, sintoma ou doença do critério Rio de Janeiro/Caracas

SINAIS/SINTOMAS/ DOENÇAS	ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS – *DESCRIÇÃO*	PONTOS
Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia	• **Anemia:** hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres, ou hemoglobina inferior a 6,8 mmol/L (menos de 11,0 g/dL) em homens e inferior a 6,2 mmol/L (menos de 10 g/dL) em mulheres. • **Linfopenia:** contagem absoluta de linfócitos inferior a 1 x 10^9/L (menos de 1.000 células/mm^3). • **Trombocitopenia:** contagem de plaquetas inferior a 100 x 10^9/L (menos de 100.000 células/mm^3).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida, ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarreia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um mês.	2

continua

conclusão

SINAIS/SINTOMAS/ DOENÇAS	ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS – *DESCRIÇÃO*	PONTOS
Febre	Igual ou superior a 38ºC, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a 1 cm, acometendo dois ou mais sítios extrainguinais, por um período igual ou superior a um mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	• Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. • Leucoplasia pilosa: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto por *Cryptococcus neoformans*) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes-zóster em indivíduo com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermátomos.	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados em uma única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não especificada ou cavitária, diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extrapulmonar, diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

NOTIFICAÇÃO

A notificação de doenças constantes da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública é obrigatória aos médicos e a outros profissionais de saúde que atuam na assistência ao paciente, em conformidade com os arts. 7º e 8º da Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975.

A infecção pelo HIV está incluída na referida lista, além dos casos de aids, de gestantes/parturientes/puérperas com HIV e de crianças expostas.

A notificação é registrada no Sinan mediante o preenchimento das seguintes fichas:

- Ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes com 13 Anos ou Mais, utilizada para notificar casos de aids e de infecção pelo HIV.
- Ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes Menores de 13 Anos, utilizada para notificar casos de aids e de infecção pelo HIV.
- Ficha de Investigação de Gestante HIV+, utilizada para notificar casos de gestante, parturiente e puérpera.
- Ficha de Notificação Individual (utilizada a ficha de notificação/conclusão do Sinan para notificar criança exposta ao HIV).

Todas as fichas de notificação e os instrutivos de preenchimento das fichas estão disponíveis em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

- Roteiro da investigação laboratorial e/ou clínica, conforme preconizado na definição de caso.
- Os casos de HIV em gestante/parturiente/puérpera são identificados por meio do diagnóstico de gravidez na mulher vivendo com HIV OU naquela que é diagnosticada com HIV durante a gestação/parto ou puerpério.
- A criança exposta ao HIV é identificada por meio do antecedente de HIV positivo materno.

COLETA DE DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

- Em relação à investigação de casos de infecção pelo HIV/aids, é indispensável o preenchimento de todos os campos das fichas do Sinan.
- O registro dos casos confirmados de infecção pelo HIV é realizado na mesma ficha em que se registram os casos de aids (Ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes com 13 Anos ou Mais OU Ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes Menores de 13 Anos).
- A notificação de caso de aids de indivíduos já notificados como caso de infecção pelo HIV é realizada quando eles apresentarem sinais e/ou sintomas que preencham os critérios de definição de caso de aids. A Ficha de Notificação/Investigação de Aids deve ser preenchida com um novo número de Sinan e a data de diagnóstico é aquela em que o indivíduo preenche pelo menos um dos critérios de definição de caso de aids.

- Situação especial: quando na notificação de aids observa-se que a notificação de infecção pelo HIV tenha sido realizada, num período inferior a seis meses, a ficha de notificação de HIV deve ser atualizada com as informações de sinais e/ou sintomas que preencham os critérios de definição de caso aids. Não é necessária a notificação com um novo número de Sinan, a complementação desses dados passa o caso para aids. Essa atualização se deve pelo fato de que provavelmente no momento da notificação da infecção pelo HIV o indivíduo já possuia a imunodeficiência, não detectada.

- Caso um paciente seja notificado como aids anteriormente, não poderá ser notificado como infecção pelo HIV posteriormente, mesmo que ocorra elevação da contagem de células T CD4+ em patamares de normalidade e redução de carga viral.
- As informações a serem coletadas durante a investigação incluem dados gerais da pessoa e do local de notificação do caso, antecedentes epidemiológicos com ênfase nos comportamentos e nas vulnerabilidades, dados de testagem rápida e/ou laboratorial, além de outros relacionados ao critério de definição de caso, ao tratamento e à evolução do caso.
- Para a investigação de casos em crianças menores de 13 anos de idade, deve-se coletar os antecedentes epidemiológicos da mãe da criança.
- Como a notificação de gestante/parturiente/puérpera HIV+ refere-se ao **"EVENTO GESTAÇÃO", toda vez que a mulher engravidar deve ser notificada** na Ficha de Notificação/Investigação de gestante HIV+.
- A gestante/parturiente/puérpera HIV+ pode ter o diagnóstico de infecção pelo HIV realizado antes ou durante a gestação:
  - diagnóstico de infecção pelo HIV **antes** da gestação: a data de diagnóstico na Ficha de Notificação/Investigação de gestante HIV+ é aquela em que a gravidez é diagnosticada, ou seja, a data da última menstruação (DUM) ou a data do exame de gravidez ou de outro exame que confirme a gestação;
  - diagnóstico de infecção pelo HIV **durante** a gestação, parto ou puerpério: a data de diagnóstico na Ficha de Notificação/Investigação de gestante HIV+ é aquela em que a mulher tem a evidência laboratorial de infecção pelo HIV, ou seja, a data da coleta do primeiro teste diagnóstico com resultado reagente.
- A notificação da gestante/parturiente/puérpera HIV+ pode ser realizada em um dos três momentos: pré-natal, parto ou puerpério. Idealmente, espera-se que a notificação ocorra durante o pré-natal.
- Quando o diagnóstico de infecção pelo HIV é feito durante a gestação, além da notificação de gestante/parturiente/puérpera HIV+, também deve ser realizada a notificação de caso de HIV ou aids, com preenchimento da Ficha de Notificação/Investigação de Aids.
- Para a investigação de casos de HIV em gestante/parturiente/puérpera e de criança exposta ao HIV, além dos dados gerais da gestante/parturiente/puérpera e do local de notificação do caso, deve-se coletar os antecedentes epidemiológicos da mãe da criança exposta relacionados ao pré-natal e ao parto.
- Quanto à criança exposta ao HIV, devem ser coletados dados gerais e outras informações relacionadas à utilização de antirretrovirais e ao diagnóstico da infecção e sua evolução.

- Toda criança exposta ao risco de transmissão vertical do HIV deve ser notificada na ficha de notificação/conclusão do Sinan. É importante que os serviços tenham conhecimento do nascimento da criança exposta, para monitorar o seguimento até a definição do status de infecção do HIV.
- O critério excepcional óbito é utilizado para classificar os casos que evoluem para o óbito, com menção de aids ou termos relacionados na Declaração de Óbito (DO), e não preenchem um dos dos critérios de definição de caso de aids (Rio de Janeiro/Caracas ou CDC Adaptado), após investigação. Nesse critério excepcional, a data de diagnóstico é igual à data do óbito.
- Nos casos de óbito por aids, mas o indivíduo preenche um dos critérios de definição de caso (Rio de Janeiro/Caracas ou CDC Adaptado), não é considerado critério óbito.
- Quanto à coleta de dados clínicos e epidemiológicos, cuja investigação demanda o levantamento de dados comportamentais, é fundamental a garantia do sigilo das informações.
- Quando houver suspeita de transmissão do HIV por transfusão de sangue e hemoderivados, é necessária uma investigação conjunta com a vigilância sanitária, que inclui o rastreamento da bolsa de sangue e hemoderivados, e a identificação de doadores e outros receptores, para a confirmação ou não dessa via de transmissão, impedindo-se a ocorrência de novos casos.

PARA CONFIRMAR O CASO

Os casos de HIV ou aids em pacientes com 13 anos ou mais; HIV ou aids em pacientes menores de 13 anos; e gestante HIV+ são notificados após sua confirmação. Dessa forma, para serem notificados, devem atender à definição de caso estabelecida com presença de evidência laboratorial e/ou clínica.

ANÁLISE DE DADOS

Para o controle da epidemia de HIV/aids, recomenda-se que os dados gerados pelo Sinan sejam analisados pelo menos uma vez ao ano. Os principais indicadores para verificar o perfil da epidemia são: número de casos de HIV detectados; taxa de detecção de aids por 100 mil habitantes; taxa de detecção de aids em menores de 5 anos por 100 mil habitantes; coeficiente de mortalidade de aids por 100 mil habitantes; taxa de detecção gestante HIV.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

- Definir estratégias para evitar novas infecções.
- Possibilitar a investigação das possíveis fontes de infecção e transmissão comuns.
- Definir e indicar medidas de controle da transmissão entre grupos populacionais mais vulneráveis à infecção pelo HIV por meio de ações de prevenção específicas.
- Evitar a disseminação da infecção.
- Prevenir a evolução da infecção do HIV para aids.
- Evitar a transmissão vertical do HIV

ESTRATÉGIAS

MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HIV

A estratégia de prevenção adotada no Brasil é a Prevenção Combinada, que abrange o uso simultâneo de diferentes abordagens preventivas (biomédica, comportamental e estrutural), de acordo com as possibilidades e escolhas de cada pessoa, sem excluir ou substituir um método de prevenção pelo outro. Essa combinação de ações alcança múltiplos níveis (individual, parcerias/ relacionamentos, comunitário e social), para responder a especificidades de determinados grupos populacionais e formas de transmissão (Unaids, 2010).

- **Intervenções biomédicas:** são voltadas à redução do risco de exposição ou de transmissibilidade. Exemplos: método de barreira física, como preservativos vaginal (interno) e peniano (externo) associados a géis lubrificantes; métodos baseados no uso de antirretrovirais, como o tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV, PEP, PrEP; testagem regular para HIV; diagnóstico e tratamento das pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) e hepatites virais; prevenção da transmissão vertical; e imunização para hepatite B e HPV.
- **Intervenções comportamentais:** contribuem para ampliar a informação, a comunicação e a educação, a fim de possibilitar a percepção ou a autoavaliação do risco de exposição ao HIV, de forma a colaborar efetivamente para a redução desse risco, mediante incentivos a mudanças de comportamento individual ou comunitário. Exemplos: adesão às intervenções biomédicas, redução de danos, estratégias de informação, comunicação e educação entre pares, fortalecimento das ações de base comunitária, campanhas de prevenção, entre outros.
- **Intervenções estruturais:** contribuem para enfrentar fatores e condições socioculturais que influenciam diretamente a vulnerabilidade de pessoas ou grupos sociais específicos. Exemplos: ações de enfrentamento ao estigma e à discriminação (decorrentes de racismo, sexismo, machismo, homofobia, transfobia, lesbofobia e outras formas de exclusão), políticas afirmativas de garantias de direitos e diminuição das desigualdades socioeconômicas.

A soma dessas diferentes abordagens não encerra, contudo, todos os significados e possibilidades da Prevenção Combinada. Nenhuma intervenção de prevenção isolada é suficiente para reduzir novas infecções. Para mais informações, consultar a publicação *Prevenção Combinada do HIV – bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde* (Brasil, 2017), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2017/prevencao_combinada_-_bases_conceituais_web.pdf/view.

PROFILAXIA PRÉ E PÓS-EXPOSIÇÃO DE RISCO À INFECÇÃO PELO HIV (PREP E PEP)

A PrEP se insere como uma estratégia adicional, segura e eficaz de prevenção disponível no SUS. Consiste na utilização diária e contínua de antirretrovirais antes de a pessoa ter contato com o HIV. Está indicada para grupos específicos não infectados que tenham maior risco de adquirir HIV, como gays e outros HSH, trabalhadoras(es) do sexo, travestis e transexuais e parcerias sorodiferentes. Porém o pertencimento a um desses grupos não é suficiente para caracterizar pessoas com frequentes situações de exposição ao HIV, o que é definido por práticas sexuais, parcerias ou contextos específicos de preconceito, discriminação e vulnerabilidade que determinam mais chances de exposição ao vírus.

Ademais, no Brasil, destaca-se o crescimento da infecção pelo HIV no grupo de adolescentes e jovens, principalmente os pertencentes às populações-chaves, e a PrEP pode ser inserida como estratégia de prevenção. A PrEP tem como objetivo reduzir a transmissão do HIV e contribuir para o alcance das metas relacionadas ao fim da epidemia. Nesse sentido, os critérios atualizados para indicação de PrEP passam a incluir todos os adultos e adolescentes sexualmente ativos, sob risco aumentado para infecção pelo HIV. O protocolo de PrEP preconiza a prescrição dessa profilaxia para pessoas a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg (Brasil, 2022a).

A PEP é uma estratégia de prevenção para evitar novas infeções pelo HIV, por meio do uso profilático de antirretrovirais após uma exposição de risco. O esquema antirretroviral dessa medida foi simplificado, com recomendações de acordo com a avaliação do risco da situação de exposição (tipo de material biológico, tipo de exposição, tempo transcorrido entre a exposição e o atendimento e status sorológico da pessoa exposta), e não mais por categoria de exposição (acidente com material biológico, violência sexual e exposição sexual consentida).

Para informações mais detalhadas sobre o assunto, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais* (Brasil, 2021b) e o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV* (Brasil, 2022a), disponíveis em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2021/hiv-aids/prot_clinico_diretrizes_terap_pep_-risco_infeccao_hiv_ist_hv_2021.pdf/view e https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view.

MEDIDAS ESPECÍFICAS A SEREM ADOTADAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

A transmissão vertical do HIV acontece pela passagem do vírus para a criança durante a gestação, o parto ou a amamentação. Pode ser reduzida para menos de 2% com a adoção das medidas eficazes de prevenção.

Entre essas medidas, é importante a testagem para HIV na rotina do pré-natal, que deve ser realizada na primeira consulta (idealmente, no primeiro trimestre da gestação) e no início do terceiro trimestre, na admissão para o parto, em situações de violência sexual ou história de exposição de risco, de forma a proporcionar o diagnóstico precoce. Também deve ser realizada a oferta de teste anti-HIV para todas as parcerias sexuais. Além disso, para mulheres que não foram diagnosticadas com HIV no pré-natal, no parto e no puerpério, deve-se reforçar o uso do preservativo nas relações sexuais durante todo o período, incluído o de amamentação.

Em relação às gestantes vivendo com HIV, a Tarv deve ser oferecida independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deve ser suspensa após o parto.

O manejo clínico e laboratorial das crianças expostas, além da não amamentação, também constitui ações essenciais de prevenção.

A primeira coleta de carga viral em crianças expostas ao HIV materno, imediatamente após o nascimento, contribui para o diagnóstico precoce de infecção pelo HIV, antecipa o início de Tarv nas crianças infectadas e previne a evolução para a aids (Brasil, 2022b).

Para a investigação da criança exposta, deve-se estar atento para os aspectos a seguir:

- Registro dos dados de identificação e residência da gestante/parturiente/puérpera/nutriz da criança exposta.
- Identificação da evidência laboratorial e da informação sobre o momento em que foi realizada a coleta do material, no qual se evidenciou a infecção pelo HIV, na gestante/parturiente/puérpera/nutriz da criança exposta (considerar o primeiro resultado reagente).
- Avaliação do protocolo no pré-natal: registrar o momento de início do pré-natal, se a gestante anteriormente à gravidez já atendia ao critério de definição de caso de aids e se foi indicado e iniciado o tratamento.
- Avaliação do protocolo no parto: informar sobre o tratamento no pré-natal, verificar as condições clínicas da gestante no momento do parto, utilizar a profilaxia no parto e iniciar a profilaxia na criança.
- Avaliação do protocolo na criança e acompanhamento: anotar os dados de identificação da criança (nome, data de nascimento e sexo), a exposição ao aleitamento materno ou cruzado e a conclusão ou não da profilaxia e do diagnóstico laboratorial (carga viral e sorologia).
- Registro da ocorrência de óbito relacionado à aids.
- Encerramento de caso: ocorre com a confirmação do status de infecção da criança em até 18 meses:
  - **infectado:** infectado: quando existir um resultado de carga viral do HIV detectável seguido de um exame de DNA pró-viral detectável; ou dois resultados de carga viral do HIV detectáveis, sendo o segundo com valor igual ou superior a 100 cópias/mL; ou teste diagnóstico anti-HIV com resultado reagente, após os 18 meses de vida;
  - **não infectado:** quando existirem dois resultados de cargas virais indetectáveis e sorologia anti-HIV não reagente realizada depois de 12 meses de vida. Na presença de não ocorrência de sororreversão nessa idade, deve-se aguardar até os 18 meses para nova coleta de teste anti-HIV;
  - **indeterminado:** quando os resultados laboratoriais forem inconclusivos;
  - **perda de seguimento:** quando o serviço perde contato com a criança, antes da conclusão do diagnóstico laboratorial;
  - **óbito:** quando ocorrido durante o período de acompanhamento, antes da definição do status viral ou sorológico da criança, independentemente de esse óbito estar relacionado à aids ou não.

Para mais informações sobre prevenção da transmissão vertical, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022b) e o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes* (Brasil, 2018c), disponíveis em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf e https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts.

A Certificação da Eliminação da Transmissão Vertical do HIV é uma estratégia do Ministério da Saúde com o propósito de certificar municípios que tenham atingido os critérios e os indicadores estabelecidos em conformidade com as diretrizes da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas)

e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para mais informações acerca do assunto, consultar o *Guia para Certificação da Eliminação da Transmissão Vertical de HIV e/ou Sífilis* (Brasil, 2021a), disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/guia-certificacao-da-eliminacao-da-tv-_-eletronico-_-1a-ed-atualizada.pdf/view.

OUTRAS MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO SANGUÍNEA

Seringas, agulhas e outros instrumentos perfurocortantes (exemplos: lâminas de bisturi, vidrarias): os profissionais devem seguir recomendações específicas de biossegurança durante a realização de procedimentos, como utilizar equipamentos de proteção individual, não reencapar agulhas, descartar adequadamente materiais perfurocortantes em recipientes específicos, entre outros.

Transfusão de sangue e hemoderivados: todo sangue aceito para ser transfundido deverá ser, obrigatoriamente, testado para detecção de anticorpos anti-HIV. Essas medidas aumentam a segurança da transfusão de sangue, mas não eliminam totalmente o risco, em virtude do período de janela imunológica. Por isso, é essencial que sejam avaliados os riscos de contaminação pelo HIV a que porventura esses produtos tenham sido expostos.

Doação de sêmen e órgãos: a transmissão do HIV deve ser prevenida pela triagem cuidadosa e testagem dos doadores, sempre considerando a possibilidade de janela imunológica.

AÇÕES DE INFORMAÇÃO, COMUNICAÇÃO E EDUCAÇÃO EM SAÚDE

As ações para prevenção do HIV/aids são realizadas a partir de avaliação das tendências e características da epidemia, em cada local, e das condições econômicas, sociais e culturais dos grupos mais afetados. Pautam-se por intervenções direcionadas para a população geral e principalmente para as populações-chave, tais como trabalhadoras(es) do sexo, pessoas privadas de liberdade, pessoas que usam álcool e outras drogas, gays e outros HSH, travestis e transexuais.

Além dessas populações-chave, é preciso observar que outros segmentos populacionais também apresentam fragilidades, seja do ponto de vista comportamental, social e/ou estrutural, que os tornam mais vulneráveis ao HIV/aids que a média da população; portanto também devem ser priorizados em ações específicas de prevenção, tais como adolescentes e jovens, indígenas, população negra e pessoas em situação de rua.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília, DF: MS, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_definicao_AIDS_adultos_criancas.pdf. Acesso em: 25 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia para certificação da eliminação da transmissão vertical do HIV e/ou sífilis**. Brasília, DF: MS, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/guia-para-certificacao-da-eliminacao-da-transmissao-vertical-do-hiv-e-ou-sifilis-2021-1/view. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. Brasília, DF: MS, 2018a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n.º 29, de 17 de dezembro de 2013. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 59, 18 dez. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Prevenção Combinada do HIV**: bases conceituais para profissionais trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2017/prevencao_combinada_-_bases_conceituais_web.pdf/view. Acesso em: 25 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, DF: MS, 2018b. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília, DF: MS, 2018c. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília, DF: MS, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2021/hiv-aids/prot_clinico_diretrizes_terap_pep_-risco_infeccao_hiv_ist_hv_2021.pdf/view. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV**. Brasília, DF: MS, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view. Acesso em: 5 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2022b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 5 ago. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, v. 43, p. 1-10, 1994.

FIEBIG, E. W. *et al***.** Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection**. AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1871-1879, set. 2003.

MCMICHAEL, A. J. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 10, n. 1, p. 11-23, jan. 2010.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Combination HIV prevention**: tailoring and coordinating biomedical, behavioural and structural strategies to reduce new HIV infections. Geneva: Unaids, 2010. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2010/20101006_JC2007_Combination_Prevention_paper. Acesso em: 5 ago. 2022.

HEPATITES VIRAIS

CID-10: B15 – B19.9

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes vírus hepatotrópicos que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais distintas. Têm distribuição universal, sendo observadas diferenças regionais de acordo com o agente etiológico (Brasil, 2010).

AGENTES ETIOLÓGICOS

As hepatites virais mais frequentes são causadas por cinco vírus: o vírus da hepatite A (HAV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da hepatite D (HDV) e o vírus da hepatite E (HEV). Esses vírus pertencem, respectivamente, às seguintes famílias: Picornaviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Deltaviridae e Hepeviridae (WHO, 2021).

RESERVATÓRIO

O ser humano é o reservatório de maior importância epidemiológica. Na hepatite E, estudos mostram que suínos, roedores e aves, entre outros animais, também podem ser reservatórios, o que classifica alguns dos genótipos da hepatite E como uma zoonose (Brasil, 2010).

MODO DE TRANSMISSÃO

As hepatites virais A e E são transmitidas pela via fecal-oral e estão relacionadas às condições de saneamento básico, higiene pessoal, relação sexual desprotegida (contato boca-ânus) e qualidade da água e dos alimentos.

As hepatites virais B, C e D (delta) são transmitidas pelo sangue (via parenteral, percutânea e vertical), pelo esperma e por secreção vaginal (via sexual). A transmissão pode ocorrer pelo compartilhamento de objetos contaminados, como lâminas de barbear e de depilar, escovas de dente, alicates e acessórios de manicure e pedicure, materiais para colocação de piercing e para confecção de tatuagens, materiais para escarificação da pele para rituais, instrumentos para uso de substâncias injetáveis, inaláveis (cocaína) e pipadas (crack). Além disso, a transmissão também pode se dar em acidentes com exposição a material biológico, procedimentos cirúrgicos e odontológicos, hemodiálise, transfusão e endoscopia, entre outros, quando as normas de biossegurança não são aplicadas (Brasil, 2018).

A transmissão vertical das hepatites virais também pode ocorrer no momento do parto. Para mais informações sobre transmissão vertical das hepatites, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de acordo com o agente etiológico (Quadro 1).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Varia de acordo com o agente etiológico (Quadro 1).

QUADRO 1 – Principais características dos vírus que causam a hepatite. Brasil, 2008

AGENTE ETIOLÓGICO	GENOMAS	MODOS DE TRANSMISSÃO	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE
Vírus da hepatite A (HAV)	RNA	Fecal-oral	15 a 45 dias (média de 30 dias)	Duas semanas antes do início dos sintomas até o final da segunda semana da doença.
Vírus da hepatite B (HBV)	DNA	• Sexual • Parenteral • Percutânea • Vertical	30 a 180 dias (média de 60 a 90 dias)	De duas a três semanas antes dos primeiros sintomas, mantendo-se enquanto o HBsAg estiver detectável. O portador crônico pode transmitir o HBV durante vários anos.
Vírus da hepatite C (HCV)	RNA	• Sexual • Parenteral • Percutânea • Vertical	15 a 150 dias (média de 50 dias)	Uma semana antes do início dos sintomas, mantendo-se enquanto o paciente apresentar HCV-RNA detectável (carga viral).
Vírus da hepatite D (HDV)	RNA	• Sexual • Parenteral • Percutânea • Vertical	30 a 180 dias (na superinfecção, esse período é menor)	• Na superinfecção[a], de duas a três semanas antes dos primeiros sintomas, mantendo-se enquanto o HBsAg estiver detectável. • Na coinfecção[b], uma semana antes do início dos sintomas, mantendo-se enquanto o HBsAg estiver detectável.
Vírus da hepatite E (HEV)	RNA	Fecal-oral	14 a 60 dias (média de 42 dias)	Duas semanas antes do início dos sintomas até o final da segunda semana da doença.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]Superinfecção: situação de portador crônico do HBV infectado pelo vírus delta.
[b]Coinfecção: quando o indivíduo suscetível adquire o HBV e o delta simultaneamente.

No caso da **hepatite B**, os indivíduos com HBeAg (marcador de replicação viral) reagente têm maior risco de transmissão do HBV do que indivíduos HBeAg não reagentes, inclusive a transmissão vertical. Ressalta-se que indivíduos com HBeAg não reagente também podem transmitir a doença.

Na **hepatite C**, a detecção do HCV-RNA está relacionada à viremia do HCV. Alguns estudos indicam que a carga viral do HCV é diretamente proporcional ao risco de transmissão do vírus. Em gestantes coinfectadas por HCV e HIV, a chance de transmissão vertical é maior do que em gestantes infectadas apenas pelo HCV.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade varia de acordo com o agente etiológico:

- **Hepatite A:** são suscetíveis os indivíduos sorologicamente não reagentes para o anti-HAV IgG. A imunidade (anti-HAV IgG reagente) pode ser adquirida por infecção prévia resolvida naturalmente ou por vacinação.
- **Hepatite B:** são suscetíveis os indivíduos com perfil sorológico HBsAg, anti-HBc e anti-HBs não reagentes, concomitantemente. A imunidade adquirida por infecção prévia resolvida naturalmente é estabelecida pela presença do anti-HBcIgG e anti-HBs reagentes. Eventualmente, o anti-HBc pode ser o único indicador da imunidade natural detectável, pois, com o tempo, os níveis de anti-HBs podem tornar-se indetectáveis. O esquema vacinal completo contra a hepatite B induz à formação do anti-HBs isoladamente.
- **Hepatite C:** todos os indivíduos são suscetíveis à infecção ou à reinfecção pelo HCV. O perfil sorológico anti-HCV reagente não confere imunidade contra o vírus. O indivíduo infectado pelo vírus C apresenta sorologia anti-HCV reagente por um período indefinido; porém esse padrão isoladamente não distingue se houve resolução da infecção ou se o indivíduo se tornou portador crônico. Para essa conclusão, é necessário avaliar a presença de material genético viral (HCV-RNA) ou antígeno viral (HCVAg). A presença do HCV-RNA ou do HCVAg por um período de seis meses após o diagnóstico inicial da infecção é evidência de cronificação da hepatite C. Não existe vacina contra essa infecção.
- **Hepatite D (delta):** o HDV é um vírus defectivo, que necessita da presença do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) para se replicar e causar a infecção. Assim, os indivíduos suscetíveis à infecção pelo HBV têm o risco de sofrer a infecção simultânea por ambos os vírus, assim como aqueles que se encontram infectados cronicamente pelo HBV. A imunidade para a hepatite D pode ser conferida indiretamente pela vacina contra a hepatite B, para indivíduos sem infeção por hepatite B.
- **Hepatite E:** são suscetíveis todos os indivíduos, independentemente do perfil sorológico. A infecção não confere imunidade e não existe vacina disponível no Brasil (Brasil, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após entrar em contato com o vírus, o indivíduo pode desenvolver hepatite aguda oligo/assintomática ou sintomática. Esse quadro agudo pode ocorrer na infecção por qualquer um dos vírus, com aspectos clínicos e virológicos limitados aos primeiros seis meses.

HEPATITE AGUDA

- **Período prodrômico ou pré-ictérico:** ocorre após o período de incubação do agente etiológico e anteriormente ao aparecimento da icterícia. Os sintomas são inespecíficos: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia ou, raramente, constipação, febre baixa, cefaleia, mal-estar, astenia e fadiga, aversão ao paladar e/ou ao olfato, mialgia, fotofobia, desconforto no hipocôndrio direito, urticária, artralgia ou artrite, e exantema papular ou maculopapular.

- **Fase ictérica:** com o aparecimento da icterícia, em geral, há diminuição dos sintomas prodrômicos. Observa-se hepatomegalia dolorosa, com ocasional esplenomegalia.
- **Fase de convalescença:** segue-se ao desaparecimento da icterícia. A recuperação completa ocorre após algumas semanas, mas a fraqueza e o cansaço podem persistir por vários meses.

HEPATITE CRÔNICA

As hepatites virais crônicas estão relacionadas aos vírus B, C e D e, com maior raridade, ao vírus E. A cronicidade é caracterizada pela detecção de material genético ou de antígenos virais por um período de seis meses após o diagnóstico inicial. A infecção crônica pode cursar de forma oligo/assintomática ou sintomática, normalmente com agravamento da doença hepática em longo prazo. Nesses casos, os indivíduos apresentam sinais histológicos de lesão hepática (inflamação, com ou sem fibrose) e marcadores sorológicos ou virológicos de replicação viral.

Indivíduos com infecção crônica pelo HBV, que não apresentam manifestações clínicas, com replicação viral baixa ou ausente, e que não apresentam evidências de alterações graves à histologia hepática, são considerados portadores assintomáticos. Nessas situações, a evolução tende a ser benigna, contudo, o vírus ainda pode ser transmitido, o que constitui fator importante na propagação da doença.

HEPATITE FULMINANTE

Termo utilizado para designar a insuficiência hepática aguda, caracterizada pelo surgimento de icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática em um intervalo de até oito semanas. Trata-se de uma condição rara e potencialmente fatal, cuja letalidade é elevada (40% a 80% dos casos).

A fisiopatologia está relacionada à degeneração e à necrose maciça dos hepatócitos. O quadro neurológico progride para o coma ao longo de poucos dias após a apresentação inicial. Todos os cinco tipos de hepatites virais podem causar hepatite fulminante (Brasil, 2008).

COMPLICAÇÕES

Os casos crônicos das hepatites virais B, C e D podem evoluir com o desenvolvimento de fibrose, cirrose hepática e suas complicações. As pessoas com hepatites virais crônicas também têm risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

O risco de cronificação pelo HBV depende da idade na qual ocorre a infecção, sendo de 90% para os recém-nascidos (RN) de mães HBeAg positivas, de 25% a 30% para lactentes a menores de 5 anos, até menos de 5% em adultos.

Para a hepatite C, a taxa de cronificação varia entre 60% e 90%, sendo maior em função de alguns fatores do hospedeiro (sexo masculino, imunodeficiências, idade superior a 40 anos).

Na hepatite D, a cronicidade é elevada na superinfecção (quando o portador de hepatite B crônica é infectado pelo vírus D), chegando a mais de 70% dos casos; e menor na coinfecção (quando o indivíduo adquire o vírus B e D simultaneamente), ou seja, por volta de 5% dos casos (Brasil, 2008).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A anamnese do paciente é fundamental para estabelecer as hipóteses diagnósticas e direcionar a investigação de marcadores biológicos na suspeita de hepatites virais. Deve ser realizada avaliando-se a faixa etária, a história pregressa e a presença de fatores de risco, como o compartilhamento de instrumentos para o uso de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, prática sexual não segura, convivência intradomiciliar e intrainstitucional com indivíduos portadores de hepatites virais, condições sanitárias, ambientais e de higiene inadequadas, entre outros. Contudo, convém lembrar que não é possível determinar a etiologia de uma hepatite aguda apenas com base em dados clínicos e epidemiológicos, exceto em casos de surtos de hepatite A (Brasil, 2010).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Testes inespecíficos

- **Dosagem de aminotransferases (transaminases):** a aspartato aminotransferase (AST/TGO) e a alanino aminotransferase (ALT/TGP) são marcadores de agressão hepatocelular. Nas formas agudas, chegam a atingir valores até 25 a 100 vezes acima do normal, embora se limitem a níveis mais baixos em alguns indivíduos, principalmente naqueles acometidos pela hepatite C. Em geral, essas enzimas começam a elevar-se uma semana antes do início da icterícia e normalizam-se em aproximadamente três a seis semanas de curso clínico da doença. Nas formas crônicas, na maioria dos casos, elas não ultrapassam 15 vezes o valor normal e, não raro, em indivíduos assintomáticos é o único exame laboratorial sugestivo de doença hepática.
- **Dosagem de bilirrubinas:** elevam-se após o aumento das aminotransferases e, nas formas agudas, podem alcançar valores 20 a 25 vezes acima do normal. Apesar de haver aumento tanto da fração não conjugada (indireta) quanto da conjugada (direta), esta última se apresenta predominante. Na urina, pode ser detectada precocemente, antes mesmo do surgimento da icterícia.

Outros exames auxiliam na avaliação da função hepática, como: dosagem de proteínas séricas, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase, atividade de protrombina, alfafetoproteína e contagem de leucócitos e plaquetas (Brasil, 2008).

Testes específicos

Com base na história clínica e epidemiológica, recomenda-se o diagnóstico etiológico por meio de testes imunológicos e/ou de biologia molecular. O *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais (2018)* orienta os profissionais de saúde que realizam testes diagnósticos das hepatites virais A-E, sejam laboratoriais ou rápidos, quanto à escolha do marcador a ser utilizado. Além disso, o Manual disponibiliza algoritmos (fluxogramas) a serem seguidos para o diagnóstico seguro e eficiente das infecções causadas pelos vírus das hepatites B e C (Brasil, 2018).

Hepatite A (Quadro 2)

- **Anti-HAV IgM:** a presença desse marcador define o diagnóstico de hepatite aguda A. É detectado a partir do segundo dia do início dos sintomas da doença e começa a declinar após a segunda semana, desaparecendo após três meses.
- **Anti-HAV IgG:** esse marcador está presente na fase de convalescença e persiste indefinidamente, proporcionando imunidade específica ao vírus. É um importante marcador epidemiológico, por demonstrar a prevalência de contato com o HAV em determinada população. Também está presente no indivíduo vacinado contra hepatite A.
- **Anti-HAVtotal:** anticorposcontraovírusdahepatite Adasclasses IgMe IgG, simultaneamente.
- **HAV-RNA:** é o material genético do vírus (Brasil, 2018).

QUADRO 2 – Interpretação dos resultados de testes sorológicos para hepatite A

INTERPRETAÇÃO	ANTI-HAV TOTAL	ANTI-HAV IGM
Infecção aguda pelo HAV/ infecção recente	Reagente (+)	Reagente (+)
Infecção passada/imunidade (por contato prévio com o HAV ou por vacina)	Reagente (+)	Não reagente (-)
Suscetível	Não reagente (-)	Não reagente (-)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Hepatite B (Quadros 3 e 4)

- **HBsAg (antígeno de superfície do HBV):** pode ser detectado por meio de testes rápidos ou laboratoriais na grande maioria dos indivíduos com hepatite B crônica ou aguda. Juntamente do HBV-DNA, é um dos primeiros marcadores da infecção, detectável em torno de 30 a 45 dias após a infecção, e pode permanecer detectável por até 120 dias nos casos de hepatite aguda. Ao persistir além de seis meses, caracteriza a infecção crônica.
- **Anti-HBc IgM (anticorpos da classe IgM contra o antígeno do capsídeo do HBV):** é um marcador de infecção recente, que geralmente surge 30 dias após o aparecimento do HBsAg e é encontrado no soro por até 32 semanas após a infecção.
- **Anti-HBc total:** anticorpos contra o vírus da hepatite B das classes IgM e IgG, simultaneamente.
- **Anti-HBs (anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV):** quando presente nos títulos adequados (pelo menos 10 UI/mL), esse marcador confere imunidade ao HBV. Seu surgimento, normalmente, está associado ao desaparecimento do HbsAg (cura funcional), constituindo um indicador de imunidade. Está presente isoladamente em pessoas com esquema vacinal completo contra o HBV.
- **HBV-DNA (DNA do HBV):** é o material genético do vírus. Sua quantificação corresponde à carga viral circulante no indivíduo. Por ser um indicador direto da presença do vírus, pode ser usado como teste complementar no diagnóstico da infecção pelo HBV. Também é empregado no monitoramento do paciente e no acompanhamento da terapia antiviral.
- **HBeAg:** antígeno da partícula "e" do vírus da hepatite B, utilizado como marcador de replicação viral.
- **Anti-HBe:** anticorpo específico contra o antígeno "e" do vírus da hepatite B (Brasil, 2018).

QUADRO 3 – Interpretação e conduta frente aos resultados de testes para a pesquisa de marcadores sorológicos para hepatite B

INTERPRETAÇÃO/CONDUTA	HBSAG	ANTI-HBC TOTAL
Início de fase aguda • Necessário realizar teste molecular (HBV-DNA)	Reagente (+)	Não reagente (–)
Hepatite aguda ou crônica • Solicitar anti-HBc IgM	Reagente (+)	Reagente (+)
Provável cura (desaparecimento do HBsAg) • Solicitar anti-HBs	Não reagente (–)	Reagente (+)
Suscetível • Indicar vacina ou • Em caso de esquema vacinal completo, pedir anti-HBs para confirmar soroconversão, quando indicado	Não reagente (–)	Não reagente (–)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

QUADRO 4 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B

CONDIÇÃO DE CASO	HBSAG	ANTI-HBC TOTAL	ANTI-HBC IGM	HBEAG	ANTI-HBE	ANTI-HBS
Suscetível/sem contato prévio com HBV	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Período de incubação	(+/–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Hepatite B aguda	(+)	(+)	(+)	(+/–)	(+/–)	(–)
Final da fase aguda	(–)	(+)	(–)	(–)	(+)	(–)
Hepatite B crônica	(+)	(+)	(–)	(+/–)	(+/–)	(–)
Hepatite B curada	(–)	(+)	(–)	(–)	(+/–)	(+)[a]
Imunizado por vacinação	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(+)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]Em alguns casos de hepatite B curada, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos, não sendo necessário vacinar (Brasil, 2008).

Hepatite C

- **Anti-HCV (anticorpo contra o HCV):** pode ser detectado por meio do teste rápido ou teste sorológico laboratorial. Constitui o marcador que indica contato prévio com o vírus. É detectado na infecção aguda ou crônica e no indivíduo curado, não indicando, portanto, a fase da doença. Após a infecção, esse marcador demora de 8 a 12 semanas para ser detectado, mantendo-se reagente indefinidamente.
- **HCV-RNA (RNA do HCV):** é o material genético viral. A presença do HCV-RNA é uma evidência da presença do vírus; por isso, testes para detecção desse marcador são utilizados para complementar o diagnóstico da infecção. O HCV-RNA costuma ser detectado entre uma e duas semanas após a infecção. O resultado não detectado pode indicar cura natural, clareamento viral ou resposta sustentada ao tratamento. Quando o primeiro resultado desse teste for não detectado, pode ser necessária a indicação da repetição do teste após três a seis meses, como preconizado no *Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais* (Brasil, 2018).

Hepatite D (Quadro 5)

- **Anti-HDV total:** anticorpos contra o vírus da hepatite D (Delta) das classes IgM e IgG, simultaneamente.
- **HDV-RNA:** é utilizado como marcador de replicação viral, tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença, e como controle de tratamento. Pode ser detectado 14 dias após a infecção.

Na infecção pelo vírus da hepatite D (Delta), observam-se as formas de ocorrência a seguir:

- **Superinfecção:** situação de portador crônico do HBV infectado pelo vírus delta.
- **Coinfecção:** infecção simultânea pelo HBV e pelo vírus delta em indivíduo suscetível.

QUADRO 5 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite D

FORMAS	HBSAG	ANTI-HBC TOTAL	ANTI-HBC IGM	ANTI-HDV TOTAL	ANTI-HBS
Coinfecção	(+)	(+)	(+)	(+)	(–)
Superinfecção	(+)	(+)	(–)	(+)	(–)
Cura	(–)	(+)	(–)	(+)	(+)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Hepatite E (Quadro 6)

- **Anti-HEV IgM:** anticorpo específico para hepatite E em todos os indivíduos infectados recentemente. O teste para detecção do anti-HEV IgM torna-se reagente de quatro a cinco dias após o início dos sintomas, desaparecendo de quatro a cinco meses depois.
- **Anti-HEV IgG:** anticorpo indicativo de infecção pelo vírus da hepatite E no passado. Está presente na fase de convalescença e persiste indefinidamente.
- **Anti-HEV total:** anticorpos contra o vírus da hepatite E das classes IgM e IgG, simultaneamente.
- **HEV-RNA:** é o material genético viral (Brasil, 2018).

QUADRO 6 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite E

INTERPRETAÇÃO	ANTI-HEV TOTAL	ANTI-HEV IGM
Hepatite E aguda Infecção recente	Reagente (+)	Reagente (+)
Infecção passada/imunidade	Reagente (+)	Não reagente (–)
Suscetível	Não reagente (–)	Não reagente (–)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O perfil epidemiológico da região e a sazonalidade indicam as doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. No período prodrômico, as principais são: mononucleose infecciosa (causada pelo vírus Epstein-Barr), toxoplasmose, citomegalovirose e outras viroses, nas quais, geralmente, o aumento das aminotransferases não ultrapassa 500 UI/L. No período ictérico, devem-se considerar: leptospirose, febre amarela, malária e dengue grave. Há, também, outros tipos de hepatite, como hepatite alcoólica, medicamentosa, autoimune ou transinfecciosa (que acompanha infecções generalizadas, como sepse). As icterícias hemolíticas (como anemia falciforme) e a colestase extra-hepática por obstrução mecânica das vias biliares (ocasionada por tumores, cálculo de vias biliares, adenomegalias abdominais) também devem ser consideradas na definição diagnóstica (Brasil, 2010).

TRATAMENTO

HEPATITE AGUDA

Não existe tratamento específico para as formas agudas, exceto para hepatite C e hepatite B aguda grave. Para as demais hepatites, se necessário, faz-se apenas tratamento sintomático para náuseas, vômitos e prurido. Como norma geral, recomenda-se repouso relativo até a normalização das aminotransferases. A única restrição dietética está relacionada à ingestão de álcool (Brasil, 2017, 2019c).

HEPATITE CRÔNICA

A decisão de iniciar o tratamento deve considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os eventos adversos do tratamento e a presença de comorbidades. A forma aguda da hepatite C e as formas crônicas das hepatites B, C e D têm diretrizes clínico-terapêuticas definidas e atualizadas, e podem ser encontradas no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções* (Brasil, 2017) e no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções* (Brasil, 2019c), nas versões vigentes, também disponíveis em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2016/hepatites-virais/pcdt_hepatite_b_270917.pdf/view e https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVO GERAL

Monitorar o comportamento das hepatites virais e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle e avaliar o seu impacto.

DEFINIÇÃO DE CASO

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE A

- Indivíduo que apresente anti-HAV IgM reagente.
- Indivíduo com suspeita clínica que apresente vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente (anti-HAV IgM reagente) de hepatite A.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite A na Declaração de Óbito.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na Declaração de Óbito, mas que tem confirmação para hepatite A após investigação.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE B

- Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite B, conforme segue:
  - HBsAg reagente (incluindo teste rápido);
  - anti-HBc IgM reagente;
  - HBV-DNA detectável.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite B na Declaração de Óbito.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na Declaração de Óbito, mas que tem confirmação para hepatite B após investigação.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE C

- Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite C, conforme segue:
  - anti-HCV reagente (incluindo teste rápido);
  - HCV-RNA detectável.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite C na Declaração de Óbito.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na Declaração de Óbito, mas que tem confirmação para hepatite C após investigação.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE D

- Caso confirmado de hepatite D, com pelo menos um dos seguintes marcadores:
  - anti-HDV total reagente;
  - HDV-RNA detectável.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite D na Declaração de Óbito.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na Declaração de Óbito, mas que tem confirmação para hepatite D após investigação.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE E

- Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite E, conforme segue:
  - anti-HEV IgM e anti-HEV IgG reagentes;
  - HEV-RNA detectável.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite E na Declaração de Óbito.
- Indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na Declaração de Óbito, mas que tem confirmação para hepatite E após investigação.

NOTIFICAÇÃO

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular (em até sete dias), portanto todos os casos confirmados e surtos devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando a Ficha de Notificação/Investigação das Hepatites Virais. As fichas devem ser encaminhadas ao nível hierárquicamente superior ou ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica municipal, regional, estadual ou federal.

Todas as fichas de notificação e os instrutivos de preenchimento das fichas estão disponíveis em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Identificação do indivíduo

Para a hepatite A, os casos são identificados por meio de evidência laboratorial e/ou vínculo epidemiológico e/ou óbito com menção da doença, conforme preconizado na definição de caso. Para as outras hepatites virais (B, C, D e E), os casos são identificados por meio de evidência laboratorial (incluindo testes moleculares detectáveis) e/ou óbito com menção da doença, conforme preconizado na definição de caso.

Os casos confirmados por testes moleculares detectáveis – ou seja, HBV-DNA (para hepatite B), HDV-RNA (para hepatite D) e HEV-RNA (para hepatite E) – e também aqueles confirmados pelo critério óbito devem ser notificados com essa informação no campo observação, de maneira padronizada, conforme descrito na Nota Informativa n.º 55/2019-Cgae/DIAHV/SVS/MS, no item "Do preenchimento das fichas de notificação" (Brasil, 2019b). O teste molecular para hepatite C (HCV-RNA) possui campo específico na Ficha de Notificação/investigação de hepatites virais.

Ressalta-se que na ficha de notificação os campos referentes aos testes diagnósticos incluem os resultados de testes laboratoriais ou testes rápidos. Em se tratando de testes rápidos distribuídos pelo Ministério da Saúde, o teste para hepatite B detecta o marcador HbsAg e o teste para hepatite C o anti-HCV.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

- Após a notificação de casos de hepatites virais, deve-se iniciar a investigação epidemiológica com o preenchimento da *Ficha de Notificação/Investigação das Hepatites Virais* do Sinan. Todos os campos necessitam ser preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens podem ser incluídos no campo "observações", conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação.
- Na investigação de casos de transmissão pessoa a pessoa ou de transmissão fecal-oral, deve-se investigar se os pacientes se expuseram a possíveis fontes de contaminação, particularmente água de uso comum e refeições coletivas.
- Na investigação de casos de hepatites virais de transmissão sanguínea/sexual, deve-se investigar história de compartilhamento de objetos contaminados – como lâminas de barbear e de depilar, escovas de dente, alicates e acessórios de manicure e pedicure, materiais para colocação de piercing e para confecção de tatuagens, materiais para escarificação da pele para rituais, instrumentos para uso de substâncias injetáveis, inaláveis (cocaína) e pipadas (crack) –, além de antecedentes de exposição a material biológico, procedimentos cirúrgicos e odontológicos, hemodiálise, transfusão (principalmente anterior a 1993), endoscopia e outros procedimentos invasivos em que não se aplicaram as normas adequadas de biossegurança. Identificar também a ocorrência da prática de relações sexuais desprotegidas ou de abuso sexual.
- É importante investigar a história de comunicantes e outros casos suspeitos e/ou confirmados de hepatite, levantando hipóteses sobre a forma de transmissão, com a finalidade de identificar indivíduos assintomáticos, prevenir a disseminação da doença e evitar possíveis surtos.

Análise de dados

Para o controle da epidemia das hepatites virais, recomenda-se que os dados gerados pelo Sinan sejam analisados pelo menos uma vez ao ano. Os principais indicadores para verificar o perfil da epidemia são: taxa de incidência de hepatite A; taxa de detecção de hepatite B; taxa de detecção de hepatite B em gestantes; percentual de coinfecção de hepatite B com HIV; taxa de detecção de hepatite C; e percentual de coinfecção de hepatite C com HIV.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVO

Evitar a disseminação dos vírus das hepatites.

ESTRATÉGIAS

- Para as hepatites A e E, após a identificação dos primeiros casos, devem-se estabelecer medidas de cuidado em relação à água de consumo, à manipulação de alimentos e às condições de higiene e de saneamento básico junto à comunidade e aos familiares. Para evitar a transmissão fecal oral por relação sexual (contato boca-ânus), recomenda-se: higienização das mãos, genitália, períneo e região anal antes e após as relações sexuais, bem como higienização de vibradores, *plugs* anais e vaginais, além do uso de barreiras de látex durante o sexo oral-anal e luvas de látex para dedilhado ou *fisting*.

- Para casos de hepatites B, C e D, nas situações em que se suspeite de infecção coletiva – em serviços de saúde e fornecedores de sangue ou hemoderivados, em que não sejam adotadas as medidas de biossegurança –, deve-se investigar caso a caso, buscando a fonte da infecção. Quando observada situação de surto, é necessário notificar a vigilância sanitária para a adoção de medidas de controle nos estabelecimentos.
- Orientar instituições coletivas, como creches, pré-escolas, escolas, asilos e outras, sobre as medidas adequadas de higiene, desinfecção de objetos, bancadas e chão, utilizando-se hipoclorito de sódio a 2,5% ou água sanitária.
- Lavar e desinfectar, com hipoclorito de sódio, dos alimentos consumidos crus.
- Afastar, se necessário, o indivíduo acometido de suas atividades de rotina. Para os casos de hepatites A e E, essa situação deve ser reavaliada e prolongada em surtos, em instituições que abriguem crianças sem o controle esfincteriano (uso de fraldas), nas quais a exposição e o risco de transmissão são maiores.
- Solicitar exames no pré-natal (hepatite B), preferencialmente no 1º trimestre de gestação, ou quando se iniciar o pré-natal, caso não haja comprovação de vacinação completa para hepatite B. A gestante diagnosticada com hepatite B deve ser notificada e realizar exame de carga viral para verificar a indicação de tratamento. A criança exposta deverá receber vacina e imunoglobulina e ser também acompanhada e investigada com a realização de exames laboratoriais para verificar se ocorreu a transmissão vertical.
- Para gestantes que não foram avaliadas durante o pré-natal e sem comprovação de esquema vacinal completo para hepatite B, realizar a pesquisa de HBsAg no momento da admissão hospitalar para o parto. Recomenda-se que a pesquisa seja realizada por meio de teste rápido (Brasil, 2022).
- Todas as gestantes com hepatite B que apresentem níveis de carga viral HBV ≥200.000 UI/mL devem receber terapia profilática com tenofovir (TDF) a partir de 24-28 semanas de gestação. No entanto, mulheres com perfil sorológico HBsAg e HBeAg reagentes não necessitam de exame de carga viral HBV para determinar o uso de profilaxia antiviral (Brasil, 2022).
- Para crianças expostas a hepatite B, a amamentação não está contraindicada, ainda que não tenham sido realizadas ações para prevenção da transmissão vertical. Para maiores informações sobre manejo da criança exposta a hepatite, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais" (Brasil, 2022).
- Solicitar exames de hepatite C para todas as gestantes, no início do pré-natal, idealmente no 1º trimestre de gestação e para mulheres em planejamento reprodutivo.
- A gestante diagnosticada com hepatite C deve ser notificada e realizar exame de carga viral para indicação de tratamento após o parto. Os medicamentos para tratamento de hepatite C aguda e crônica são teratogênicos e não possuem dados que comprovem segurança do seu uso na gestação. A criança exposta deverá ser acompanhada e investigada com a realização de exames laboratoriais para verificar se ocorreu a transmissão vertical.
- A gravidez deve ser evitada durante todo o período do tratamento de hepatite C e até os seis meses seguintes ao seu término. Se confirmada a gestação, o tratamento deverá ser suspenso.

- Caso a paciente não esteja em uso de antiviral para tratamento da hepatite C, o aleitamento materno pode ser realizado, desde que na ausência de lesões nos mamilos ou de coinfecção pelo HIV. Para mais informações, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais" (Brasil, 2022).
- Solicitação de sorologia de hepatites para os doadores e receptores de órgãos, de sangue e hemoderivados.
- Para prevenção das hepatites B, C e D, de transmissão sanguínea e sexual, os indivíduos devem ser orientados sobre a importância do não compartilhamento de objetos de uso pessoal, como lâminas de barbear e de depilar, escovas de dente e materiais de manicure e pedicure. Além disso, as pessoas que usam drogas injetáveis e/ou inaláveis devem ser esclarecidas sobre a importância do não compartilhamento de agulhas, seringas, canudos e cachimbos. O uso de preservativos vaginal (interno) ou peniano (externo) é recomendado em todas as práticas sexuais.
- Monitorar indivíduos com hemofilia e aqueles que recebem hemoderivados e hemodiálise.
- Realizar ações de educação: além das medidas de controle específicas para as hepatites virais, ações de educação permanente devem ser desenvolvidas para os profissionais de saúde e educação em saúde para a comunidade em geral, principalmente para segmentos mais vulneráveis às hepatites virais.
- Orientação aos pacientes com hepatite B, C ou D quanto a: ter seus contatos sexuais e domiciliares vacinados para hepatite B; utilizar proteção de barreira, preservativos vaginais (internos) e penianos (externos), durante as relações sexuais, se o parceiro não for vacinado ou não tiver imunidade natural; não compartilhar instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal, como seringa e agulhas, escovas de dente, lâminas de barbear ou depilar, navalhas, alicates de unha ou outros itens que possam conter sangue; cobrir feridas e cortes na pele abertos; limpar respingos de sangue com solução clorada; não doar sangue ou esperma.
- Os trabalhadores da saúde devem obedecer às normas universais de biossegurança e imunização contra a hepatite B.

Vacinação e imunoglobulina

A vacina hepatite A purificada é recomendada no calendário básico de vacinação da criança. O Ministério da Saúde indica a vacinação de rotina em todas as crianças de 15 meses de idade (Quadro 7).

QUADRO 7 – Indicação da vacina hepatite A

VACINA (COMPOSIÇÃO)	N.º DE DOSES	IDADE (IDADE-LIMITE)[A]	VOL. DOSE/ VIA DE ADM.
Vacina hepatite A (antígeno do vírus, inativada)	Única	15 meses (4 anos, 11 meses e 29 dias)	0,5 mL/IM

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]O esquema é diferenciado para indivíduos suscetíveis à hepatite A, a partir de 12 meses de idade, com hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do HCV, portadores crônicos do HBV, de coagulopatias, pessoas vivendo com HIV, imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora, doenças de depósito, fibrose cística (mucoviscidose), trissomias, candidatos a transplante de órgão sólido (cadastrados em programas de transplantes), transplantados de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), doadores de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), cadastrados em programas de transplantes e hemoglobinopatias, como preconizado no *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Brasil, 2019a).

A vacina hepatite B é recomendada, de forma universal, a partir do nascimento. A vacina hepatite B protege também contra infecção pelo HDV. Indica-se que os recém-nascidos recebam a primeira dose de vacina hepatite B no momento do nascimento, preferentemente nas primeiras 12 a 24 horas, ainda na maternidade, seguida por três doses adicionais da vacina pentavalente, aos 2, 4 e 6 meses de idade. Para indivíduos com 7 anos ou mais, recomenda-se a administração de três doses da vacina de hepatite B com intervalo de 30 dias, entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (Quadro 8).

QUADRO 8 – Indicação da vacina hepatite B

VACINA (COMPOSIÇÃO)	N.º DE DOSES	IDADE (IDADE-LIMITE)[a, b, c]	VOL. DOSE/ VIA DE ADM.
Vacina hepatite B (antígeno recombinante de superfície do vírus purificado)	Única	Dose ao nascer (30 dias de vida)	0,5 mL/IM
Pentavalente (toxoides diftérico e tetânico purificados e bactéria da coqueluche inativada. Oligossacarídeos conjugados do *Haemophilus influenzae* B e antígeno de superfície de HB)	3 doses	2 meses, 4 meses e 6 meses	0,5 mL/IM

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]Crianças com até 6 anos, 11 meses e 29 dias que não têm comprovação vacinal ou cujo esquema está incompleto devem iniciar ou completar o esquema com a pentavalente, com intervalo de 60 dias entre as doses e mínimo de 30 dias.

[b]Indivíduos com 7 anos ou mais, sem comprovação vacinal, devem administrar três doses da vacina hepatite B, com intervalo de 30 dias, entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (zero, 1 e 6 meses). Aquelas cujo esquema estiver incompleto devem apenas completá-lo.

[c]Gestantes em qualquer idade gestacional também devem receber três doses da vacina hepatite B com intervalo de 30 dias, entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses, entre a primeira e a terceira dose (zero, 1 e 6 meses), considerando o histórico vacinal.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) deve ser administrada nos recém-nascidos de mulheres com HBV (HBsAg reagente), ainda na sala de parto ou nas primeiras 12 a 24 horas de vida, concomitantemente à primeira dose de vacina hepatite B, em locais de aplicação diferentes. A imunoglobulina pode ser administrada, no máximo, até 7 dias de vida, pois essa ação previne a transmissão perinatal da hepatite B em mais de 90% dos recém-nascidos. A IGHAHB também é indicada para pessoas não vacinadas, ou com esquema incompleto, após exposição ao vírus da hepatite B: vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por HBV (aplicar a IGHAHB preferencialmente nas primeiras 24 horas e, no máximo, até sete dias depois do acidente); comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B (aplicar o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias depois da exposição); imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados; vítimas de violência sexual (preferencialmente nas primeiras 48 horas, no máximo até 14 dias depois da violência sexual). Não se recomenda o uso rotineiro de IGHAHB, exceto se a vítima for suscetível e o responsável pela violência for HBsAg positivo ou pertencente a segmentos com maior risco de adquirir o vírus da hepatite B, como pessoas que usam drogas (Brasil, 2019a, 2022).

Para contribuir com o controle e a eliminação das hepatites B e C, o SUS também disponibiliza tratamentos de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite B e coinfecções, e para hepatite C e coinfecções. Os tratamentos para hepatite C são muito efetivos, com taxas de cura acima de 95%. Os tratamentos para hepatite B e B/D devem ser instituídos quando houver indicação (Brasil, 2017, 2019c).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília, DF: MS, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais:** o Brasil está atento. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hepatites_virais_web_3108181.pdf/view. Acesso em: 8 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa n.º 55/2019-CGAE/DIAHV/SVS/MS**. Orientações acerca dos critérios de definição de casos para notificação de hepatites virais. Brasília, DF: MS, 2019b. Disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Nota_Informativa_Hepatites_Virais.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2016/hepatites-virais/pcdt_hepatite_b_270917.pdf/view. Acesso em: 8 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2019c. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view. Acesso em: 8 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 8 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis**. Geneva: WHO, [2021]. Disponível em: https://www. who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1. Acesso em: 8 ago. 2022.

SÍFILIS ADQUIRIDA E EM GESTANTE

CID-10: sífilis adquirida – A53.9; sífilis em gestante – 098.1

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, de evolução crônica, causada pelo *Treponema pallidum*. Quando não tratada, progride ao longo dos anos por vários estágios clínicos, que se dividem em sífilis recente (primária, secundária, latente recente) e tardia (latente tardia e terciária).

AGENTE ETIOLÓGICO

O *Treponema pallidum* é uma bactéria Gram-negativa, do grupo das espiroquetas, de alta patogenicidade.

RESERVATÓRIO

O ser humano é o único reservatório.

MODO DE TRANSMISSÃO

Pode ser sexual, vertical ou sanguíneo. A transmissão sexual é a predominante. Os sítios de inoculação do *T. pallidum* são, em geral, os órgãos genitais, podendo ocorrer também manifestações extragenitais (lábios, língua e áreas da pele com solução de continuidade).

A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação e implicar consequências como aborto, natimorto, parto pré-termo, morte neonatal e manifestações congênitas precoces ou tardias.

A transmissão por transfusão de sangue ou derivados pode ocorrer, mas se tornou muito rara, devido ao controle e à testagem do sangue doado pelos hemocentros.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

De 10 a 90 dias – média de 21 dias –, a partir do contato sexual infectante.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissibilidade da sífilis adquirida requer a presença de lesões (cancro duro, condiloma plano, placas mucosas, lesões úmidas). Em decorrência da presença de treponemas nessas lesões, o contágio é maior nos estágios iniciais (sífilis primária e secundária), sendo reduzido gradativamente à medida que ocorre a progressão da doença. No entanto, na maioria dos casos essas lesões passam despercebidas ou são confundidas com outras patologias.

A transmissão vertical ocorre em qualquer fase gestacional, sendo influenciada pelo estágio da infecção na mãe (maior infectividade nos estágios primário e secundário) e pelo tempo durante o qual o feto foi exposto.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade à infecção é universal e os anticorpos produzidos em infecções anteriores não são protetores. A pessoa pode adquirir sífilis sempre que se expuser ao *T. pallidum*. O tratamento adequado dos casos diagnosticados promove a remissão dos sinais e dos sintomas em poucos dias. As lesões tardias já instaladas, a despeito da interrupção da evolução da infecção, não serão revertidas com a antibioticoterapia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- **Sífilis primária:** o tempo de incubação é de 10 a 90 dias (média de três semanas). A primeira manifestação é caracterizada por úlcera (denominada "cancro duro") rica em treponemas, geralmente única e indolor, com borda bem definida e regular, base endurecida e fundo limpo, que ocorre no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca ou outros locais do tegumento). É acompanhada de linfadenopatia regional (acometendo linfonodos localizados próximos ao cancro duro). Em geral, a lesão pode durar de três a oito semanas e desaparecer, independentemente de tratamento. Pode não ser notada e passar despercebida se a lesão for no canal vaginal ou no colo do útero. Embora menos frequente, em alguns casos, a lesão primária pode ser múltipla.
- **Sífilis secundária:** ocorre em média entre seis semanas e seis meses após a cicatrização do cancro, ainda que manifestações iniciais, recorrentes ou subentrantes do secundarismo possam ocorrer em um período de até um ano. É marcada pela disseminação dos treponemas pelo organismo. A sintomatologia dura, em média, entre 4 e 12 semanas. Caracteriza-se principalmente por pápulas palmoplantares, placas e condilomas planos, acompanhados de micropoliadenopatia. Alopécia em clareira e madarose são achados eventuais. As lesões desaparecem independentemente de tratamento, proporcionando falsa impressão de cura.
- **Sífilis latente:** período em que não se observam sinais ou sintomas. O diagnóstico faz-se exclusivamente pela reatividade dos testes treponêmicos e não treponêmicos. A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio. A sífilis latente é dividida em latente recente (até um ano de infecção) e latente tardia (mais de um ano de infecção).
- **Sífilis terciária:** ocorre aproximadamente em 15% a 25% das infecções não tratadas, após um período variável de latência, podendo surgir vários anos depois do início da infecção. É comum o acometimento dos sistemas nervoso e cardiovascular. Verifica-se também a formação de gomas sifilíticas (tumorações com tendência à liquefação) na pele, nas mucosas, nos ossos ou em qualquer tecido. As lesões podem causar desfiguração, incapacidade e até morte.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO RÁPIDO/LABORATORIAL

Os testes imunológicos são os mais utilizados para diagnóstico na prática clínica, e são classificados em testes não treponêmicos e testes treponêmicos.

- Testes não treponêmicos (veneral disease research laboratory – VDRL; *rapid plasma reagin* – RPR; *unheated serum reagin* – USR; e *toluidine red unheated serum test* – TRUST): detectam anticorpos IgM e IgG produzidos contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência da sífilis, e também contra a cardiolipina liberada pelos próprios treponemas. São indicativos de sífilis ativa.

  Caracterizam-se como testes semiquantitativos, pois, nos casos de resultado reagente, realiza-se a diluição da amostra para titulação desses anticorpos. A amostra é diluída em um fator 2 de diluição, com emissão do resultado conforme última titulação com reatividade (exemplos: 4, 8, ..., 128) ou diluição (exemplos: 1:4, 1:8, ..., 1:128). Os testes não treponêmicos não têm um ponto de corte para definição de sífilis; consequentemente, qualquer valor de título deve ser investigado.

  Devido à verificação da titulação, esses testes são indicados também para seguimento terapêutico. A queda da titulação em pelo menos duas diluições, em até seis meses para sífilis recente, e a queda na titulação em pelo menos duas diluições, em até 12 meses para sífilis tardia, indicam resposta sorológica adequada. No caso de gestantes, ressalta-se a importância de testagem mensal após o tratamento, para avaliar, além da queda de títulos, a possibilidade de elevação destes, em duas diluições, por tratamento inadequado, falha terapêutica ou reinfecção (Brasil, 2022a).

  Algumas pessoas podem apresentar testes não treponêmicos persistentemente reagentes, em baixas titulações, após o tratamento, o que se considera cicatriz sorológica, quando descartada nova exposição de risco durante o período analisado.

  Os anticorpos não treponêmicos podem surgir em outros agravos (exemplos: lúpus, artrite reumatoide, hanseníase), que também levam à destruição celular, podendo gerar resultados falso-reagentes em alguns casos.

- Testes treponêmicos (*fuorescent treponemal antibody-absorption* – FTA-abs; *Treponema pallidum hemagglutination* – TPHA; *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA e suas variações; micro-hemoaglutinação indireta – MHTP; teste eletroquimioluminescente – EQL; e teste rápido): são testes que detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum*. São os primeiros testes imunológicos a se tornarem reagentes. Em aproximadamente 85% dos casos, esses testes permanecem reagentes durante toda a vida (cicatriz sorológica), independentemente de tratamento. Assim, não são úteis para o monitoramento da resposta à terapia.

  O diagnóstico da sífilis exige a correlação de dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções passadas, registro de tratamento recente e investigação de exposição a risco. O *Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis* (Brasil, 2021), aprovado pela Portaria n.º 2.012, de 19 de outubro de 2016 (Brasil, 2016), preconiza a utilização de fluxogramas com a combinação de testes imunológicos que subsidiam o diagnóstico de sífilis. No Quadro 1, estão apresentadas as possibilidades de combinação de resultados dos testes nos fluxogramas, as possíveis interpretações e as condutas.

QUADRO 1 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos de sífilis, interpretação e conduta

PRIMEIRO TESTE[a] + TESTE COMPLEMENTAR	POSSÍVEIS INTERPRETAÇÕES	CONDUTA
Teste treponêmico reagente + teste não treponêmico reagente **ou** **Teste não treponêmico reagente + teste treponêmico reagente**	• Diagnóstico de sífilis: > classificação do estágio clínico a ser definido de acordo com o tempo de infecção e o histórico de tratamento. • Cicatriz sorológica[b].	• Quando sífilis, tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis. • Quando confirmado caso de cicatriz sorológica, apenas orientar.
Teste não treponêmico reagente + teste treponêmico não reagente **ou** **Teste treponêmico reagente + teste não treponêmico não reagente**	Realiza-se um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do treponêmico previamente realizado: • Se reagente, diagnostico de sífilis ou cicatriz sorológica • Se não reagente, considera-se resultado falso reagente para o primeiro teste, sendo excluído o diagnóstico de sífilis. • Cicatriz sorológica[b].	• Quando sífilis, tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis. • Quando confirmado caso de cicatriz sorológica, apenas orientar. • Para os casos concluídos como ausência de sífilis, apenas orientar.
Teste não treponêmico ou treponêmico não reagente *• Não realizar teste complementar se o primeiro teste for não reagente e se não houver suspeita clínica de sífilis primária.*	Ausência de infecção ou período de janela imunológica[c] de sífilis recente.	• Em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, realizar nova testagem em 30 dias. Isso não deve, no entanto, retardar a instituição do tratamento, caso o diagnóstico de sífilis seja o mais provável (exemplo: visualização de úlcera anogenital) ou caso o retorno da pessoa ao serviço de saúde não possa ser garantido. • Para os casos concluídos como ausência de sífilis, apenas orientar.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]Recomenda-se tratamento imediato com benzilpenicilina benzatina após apenas um teste reagente de sífilis (teste treponêmico ou não treponêmico), nas situações descritas no item "Tratamento", sem excluir a necessidade de realização do segundo teste para definição do diagnóstico.

[b]Persistência de resultados reagentes nos testes treponêmicos e/ou testes não treponêmicos com baixa titulação após o tratamento para sífilis adequado e documentado, e afastada a possibilidade de reinfecção.

[c]Janela imunológica: período entre a infecção e a produção suficiente de anticorpos para serem detectados por testes imunológicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Sífilis primária:** cancroide, herpes genital, linfogranuloma venéreo, donovanose, câncer, leishmaniose tegumentar, trauma.
- **Sífilis secundária:** farmacodermias, doenças exantemáticas não vesiculosas, hanseníase, colagenoses, entre outros.
- **Sífilis terciária:** tuberculose, leishmaniose tegumentar, esporotricose, aneurismas congênitos, tumor intracraniano, distúrbios psiquiátricos, entre outros.

TRATAMENTO

A benzilpenicilina benzatina é o medicamento de escolha para o tratamento da sífilis adquirida e em gestantes, sendo a única opção segura e eficaz para o tratamento adequado das gestantes. Qualquer outro tratamento realizado durante a gestação é considerado tratamento não adequado da mãe. Nesse caso, a criança será notificada como sífilis congênita, tratada e submetida à avaliação clínica e laboratorial.

Recomenda-se tratamento imediato após apenas um teste reagente para sífilis (teste treponêmico ou não treponêmico) para as seguintes pessoas (independentemente da presença de sinais e sintomas de sífilis): gestantes; vítimas de violência sexual; pessoas com chance de perda de seguimento (que não retornarão ao serviço); pessoas com sinais/sintomas de sífilis primária ou secundária; e pessoas sem diagnóstico prévio de sífilis. A realização do tratamento, após um teste reagente para sífilis, não exclui a necessidade do segundo teste (para melhor análise diagnóstica), do monitoramento laboratorial (para o controle de cura) e do tratamento das parcerias sexuais (para a interrupção da cadeia de transmissão). No Quadro 2, consta o resumo dos esquemas terapêuticos.

QUADRO 2 – Resumo de esquemas terapêuticos para sífilis e neurossífilis

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ESQUEMA TERAPÊUTICO ALTERNATIVO	SEGUIMENTO
Sífilis recente (primária, secundária e latente recente) – até um ano de evolução	Benzilpenicilina benzatina, 2,4 milhões UI, intramuscular[a], dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)[b]	Doxiciclina 100 mg, 12/12 horas, via oral, por 15 dias (exceto em gestantes)	Teste não treponêmico trimestral até o 12º mês do acompanhamento (em **gestantes**, o controle deve ser **mensal**)
Sífilis tardia (latente tardia ou latente com duração desconhecida e sífilis terciária) – mais de um ano de evolução	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular[a], semanal (1,2 milhão UI em cada glúteo), por 3 semanas[c]. Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100 mg, 12/12 horas, via oral, por 30 dias (exceto em gestantes)	
Neurossífilis	Penicilina G cristalina 18 a 24 milhões UI/dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3 a 4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2 g, IV/dia, por 10 a 14 dias	Exame de líquor de 6 em 6 meses, até normalização

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a]A presença de silicone (prótese ou silicone líquido industrial) nos locais recomendados pode impossibilitar a aplicação intramuscular do medicamento. Nesses casos, optar pelo esquema terapêutico alternativo.

[b]No caso de sífilis em gestantes, alguns especialistas recomendam uma dose adicional de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina, IM, uma semana após a primeira dose (Brasil, 2022a).

[c]O intervalo entre doses não deve ultrapassar 14 dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado (WHO, 2016). Em gestantes, o intervalo entre doses não deve ultrapassar sete dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado (Brasil, 2022a, 2022b).

Para mais informações sobre o manejo das pessoas com sífilis, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (Brasil, 2022b), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view e o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022a), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Identificar os casos de sífilis adquirida e em gestantes para subsidiar as ações de prevenção e de controle da sífilis e da sífilis congênita.
- Monitorar o perfil epidemiológico da sífilis adquirida e em gestante e suas tendências.
- Monitorar os casos de sífilis adquirida em mulheres em idade fértil, intensificando-as no pré-natal.
- Monitorar a sífilis adquirida de acordo com seu estadiamento.
- Desencadear a investigação das fontes de infecção e transmissão comuns.

DEFINIÇÃO DE CASO

SÍFILIS ADQUIRIDA

Situação 1

Indivíduo assintomático, com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente e sem registro de tratamento prévio.

Situação 2

Indivíduo sintomático para sífilis, com pelo menos um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico), com qualquer titulação.

SÍFILIS EM GESTANTES

Situação 1

Mulher assintomática para sífilis que, durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério, apresente um teste treponêmico reagente OU teste não treponêmico reagente, com qualquer titulação, e sem registro de tratamento prévio adequado.

Situação 2

Mulher sintomática para sífilis que, durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério, apresente teste treponêmico reagente OU teste não treponêmico reagente, com qualquer titulação, independentemente de tratamento prévio realizado.

Situação 3

Mulher que, durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério, apresente teste treponêmico reagente E teste não treponêmico reagente, com qualquer titulação, independentemente de sintomatologia da sífilis e de tratamento prévio realizado.

Observação: casos confirmados de cicatriz sorológica NÃO devem ser notificados.

Cicatriz sorológica é definida como a persistência de resultados reagentes em testes treponêmicos e/ou testes não treponêmicos após o tratamento anterior documentado, adequado para a classificação clínica da sífilis, com queda previa da titulação em pelo menos duas diluições e descartada a possibilidade de reinfecção no período analisado. A presença de cicatriz sorológica não caracteriza falha terapêutica (Brasil, 2022a).

Todos esses critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida e sífilis em gestantes podem ser consultados na Nota Informativa n.º 02-SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS (Brasil, 2017), disponível em http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf

NOTIFICAÇÃO

É de notificação compulsória regular (em até sete dias) todo caso confirmado como sífilis adquirida ou em gestante, segundo os critérios de definição de caso, devendo ser notificado à vigilância epidemiológica. A notificação é registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), mediante o preenchimento e o envio da Ficha de Notificação/Investigação de Sífilis em Gestante e da Ficha Notificação Individual (utilizar a ficha de notificação/conclusão do Sinan para notificar sífilis adquirida em adulto).

A notificação e a vigilância desses agravos são imprescindíveis para o monitoramento e a eliminação da transmissão vertical.

Todas as fichas de notificação estão disponiveis em:
http://www.portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Para sífilis adquirida e sífilis em gestante, os casos são identificados por meio de evidência clínica e/ou de testes diagnósticos, conforme preconizado na definição de caso.

Os casos de sífilis em gestantes são todos os casos de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o pré-natal, o parto e/ou o puerpério.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Para a investigação de casos de sífilis, é indispensável o preenchimento de todos os campos das fichas do Sinan.

As informações a serem coletadas durante a investigação incluem dados gerais da pessoa e do local de notificação do caso, antecedentes clínicos e epidemiológicos com ênfase em comportamentos e vulnerabilidades, além de dados de testes diagnósticos e de tratamento prévio, a fim de descartar cicatriz sorológica.

Análise de dados

Recomenda-se que os dados gerados pelo Sinan sejam analisados pelo menos uma vez ao ano, para subsidiar a tomada de decisão pelos gestores em saúde sobre a adoção de medidas de prevenção e controle da epidemia de sífilis. Os principais indicadores usados para verificar o perfil da epidemia são: taxa de detecção de sífilis adquirida; taxa de detecção de sífilis em gestantes; taxa de incidência de sífilis congênita em menores de 1 ano; e coeficiente de mortalidade infantil específica por sífilis congênita.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

- Desenvolver ações para reduzir a morbimortalidade.
- Definir e indicar as medidas de controle da transmissão.
- Interromper a cadeia de transmissão.

ESTRATÉGIAS

Sífilis adquirida

- Realizar abordagem centrada na pessoa e em suas práticas sexuais.
- Contribuir para que a pessoa minimize o risco de infecção por uma infecção sexualmente transmissível (IST).
- Informar a pessoa sobre a possibilidade de realizar prevenção combinada para IST/HIV/hepatites virais.
- Oferecer testagem (especialmente teste rápido) para HIV, sífilis e hepatites B e C.
- Oferecer testagem molecular para detecção de clamídia e gonococo, no diagnóstico de qualquer IST (Brasil, 2022b).
- Oferecer vacinação para hepatite A e hepatite B; e para HPV, quando indicado. Consultar calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde.
- Orientar para que a pessoa conclua o tratamento, mesmo se os sinais/sintomas tiverem desaparecido.
- Agendar o retorno para seguimento e controle de cura.
- Testar, tratar, acompanhar e orientar parcerias sexuais. Lembrar que parcerias sexuais de casos de sífilis podem estar infectadas, mesmo apresentando testes imunológicos não reagentes, portanto, devem ser tratadas presumivelmente com apenas uma dose de penicilina intramuscular (2.400.000 UI). Quando o teste de sífilis for reagente, recomenda-se tratamento de sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico, realizar seguimento trimestral com teste não treponêmico após o tratamento e notificar.
- Oferecer preservativos vaginal (interno) e peniano (externo) e orientar sobre o uso em todas as relações sexuais.
- Notificar e investigar o caso.

Importante: o rastreamento para sífilis é a testagem de pessoas assintomáticas, a fim de realizar o diagnóstico precoce e reduzir a morbimortalidade. Esse rastreamento não identifica apenas uma pessoa, o que difere de outros, como a mamografia para câncer de mama. Dessa forma, uma IST, como a sífilis, sempre estará ligada a uma rede de transmissão. Quando não diagnosticada e tratada, perpetua o agravo na comunidade e expõe a pessoa à reinfecção, caso não sejam adotadas medidas preventivas.

Sífilis em gestante

As medidas de controle devem abranger os momentos antes e durante a gravidez, bem como o momento da internação para o parto ou a curetagem por abortamento. A sífilis congênita é passível de prevenção quando a gestante com sífilis é tratada adequadamente. Para mais informações, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (Brasil, 2022b), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view e o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022a), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf.

Antes da gravidez

- Realizar testagem para sífilis em mulheres que manifestem a intenção de engravidar.
- Testar parcerias sexuais.
- Iniciar imediatamente tratamento das mulheres e suas parcerias sexuais após diagnóstico.
- Seguir demais recomendações, como nos casos de sífilis adquirida.

Durante a gravidez

- Realizar testagem para sífilis na primeira consulta de pré-natal, idealmente no primeiro trimestre, no início do terceiro trimestre (a partir da 28ª semana) e no momento do parto, em caso de abortamento, exposição de risco e violência sexual.
- Vacinar contra hepatite B, de acordo com o calendário de vacinação do PNI do Ministério da Saúde.
- Orientar para que a gestante conclua o tratamento, mesmo se os sinais/sintomas tiverem desaparecido.
- Agendar o retorno para seguimento e controle de cura. Gestantes devem ser seguidas mensalmente, com teste não treponêmico, após o tratamento.
- Oferecer preservativos e orientar sobre técnicas de uso em todas as relações sexuais.
- Investigar a(s) parceria(s) sexual(is) da gestante.
- Testar, tratar, acompanhar e orientar parcerias sexuais. Lembrar que parcerias sexuais de casos de sífilis podem estar infectadas, mesmo apresentando testes imunológicos não reagentes, portanto, devem ser tratadas presumivelmente com apenas uma dose de penicilina intramuscular (2.400.000 UI). Quando o teste de sífilis for reagente, recomenda-se tratamento de sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico.
- Notificar a gestante e sua(s) parceria(s) sexual(is) sempre que forem identificadas laboratorialmente e/ou clinicamente, conforme a definição de caso.

No momento da internação para o parto ou curetagem por abortamento

- Realizar testagem para sífilis, independentemente de ter sido realizada no pré-natal. O teste não treponêmico é preferencial para as situações em que a gestante já foi diagnosticada e tratada no pré-natal.
- Tratar mãe, parceria(s) sexual(is) e recém-nascido(s) de acordo com o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (Brasil, 2022b), e o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022a),
- Encaminhar, para seguimento ambulatorial, a mãe, parceria(s) sexual(is) e recém-nascido(s).
- Investigar a(s) parceria(s) sexual(is).
- Notificar a parturiente/puérpera e sua(s) parceria(s) sexual(is) sempre que forem identificadas laboratorialmente e/ou clinicamente, conforme a definição de caso.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa n.º 2-SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS**. Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf. Acesso em: 12 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 2012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o manual técnico para o diagnóstico da sífilis e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 25, 20 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para diagnóstico da sífilis**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2022a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em 12 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis**. Brasília, DF: MS, 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em: 12 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis)**. Geneva: WHO, 2016.

SÍFILIS CONGÊNITA

CID-10: sífilis congênita – A50

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A sífilis congênita é consequência da transmissão vertical do *Treponema pallidum* da gestante para o concepto, principalmente por via transplacentária (ou, ocasionalmente, por contato direto com lesão no momento do parto), quando não ocorre o tratamento de forma adequada durante o pré-natal.

AGENTE ETIOLÓGICO

O *T. pallidum* é uma bactéria Gram-negativa, do grupo das espiroquetas, de alta patogenicidade.

RESERVATÓRIO

O ser humano é o único reservatório.

MODO DE TRANSMISSÃO

O *T. pallidum*, quando presente na corrente sanguínea da gestante, atravessa a barreira placentária e penetra na corrente sanguínea do feto. Ocasionalmente, há possibilidade de transmissão direta da bactéria por meio do contato da criança com o canal de parto ou períneo (transmissão perinatal), se houver lesões genitais maternas (exemplos: cancro duro, condiloma plano).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer fase da gestação e durante o parto, se presente lesão genital materna. A infecção fetal é influenciada pelo estágio clínico da doença na mãe (maior infectividade nos estágios primário e secundário) e pelo tempo durante o qual o feto foi exposto.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico é variável, a depender do tempo de exposição fetal ao treponema (duração da sífilis na gestação sem tratamento); da carga treponêmica materna; da virulência do treponema; do tratamento da infecção materna; e da coinfecção materna pelo HIV ou outra causa de imunodeficiência.

Esses fatores poderão acarretar aborto, prematuridade, natimorto ou óbito neonatal, bem como sífilis congênita "sintomática" ou "assintomática" ao nascimento. Atualmente, predominam as formas oligo ou assintomáticas. De forma didática, divide-se a sífilis congênita em precoce ou tardia, conforme a manifestação clínica tenha surgido antes ou depois dos dois primeiros anos de vida.

SÍFILIS CONGÊNITA PRECOCE

É aquela em que os sinais e os sintomas surgem logo após o nascimento ou nos primeiros dois anos de vida. Mais da metade das crianças podem ser assintomáticas ao nascer ou ter sintomatologia discreta ou pouco específica. Além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, os principais sinais e sintomas da sífilis congênita precoce são: hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas (exemplos: condiloma lata, exantema maculopapular, pênfigo palmo-plantar), anormalidades radiográficas de ossos longos (periostite, metafisite, osteocondrite), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite serossanguinolenta, febre, icterícia, anemia, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia e linfadenopatia generalizada. Outras características clínicas incluem: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite.

SÍFILIS CONGÊNITA TARDIA

É definida como aquela em que os sinais/sintomas surgem após os 2 anos de idade da criança, geralmente devido à infecção por treponemas menos virulentos ou infecção materna de longa duração. Essa fase da doença se caracteriza pelo aparecimento de estigmas que, em geral, resultam da cicatrização das lesões iniciais produzidas pelo treponema. As principais manifestações clínicas da sífilis congênita tardia são: tíbia em "lâmina de sabre", articulações de Clutton, fronte "olímpica", nariz "em sela", dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em "amora", mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, perda auditiva sensorial e dificuldade no aprendizado.

Mais informações sobre sífilis congênita podem ser consultadas no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (Brasil, 2022a), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view e no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022b), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf.

PERÍODO DE INFECÇÃO

O tempo de evolução é variável, geralmente interrompido com o tratamento.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico representa um processo complexo, devido ao fato de que aproximadamente 60% a 90% dos recém-nascidos (RNs) com sífilis congênita são assintomáticos ao nascimento; e, mesmo naqueles com alguma expressão clínica, os sinais e os sintomas costumam ser discretos ou inespecíficos. Não existe uma avaliação complementar que determine com alta especificidade e sensibilidade o diagnóstico da infecção na criança.

Nessa perspectiva, a associação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais deve ser a base para o diagnóstico da sífilis congênita, com avaliação da história clínico-epidemiológica da mãe, do exame físico e dos resultados dos exames laboratoriais e radiológicos da criança.

TESTES DIAGNÓSTICOS

Os testes para auxiliar o diagnóstico da sífilis congênita utilizam as mesmas metodologias descritas na sífilis adquirida, incluindo a pesquisa direta, mas com particularidades de indicação e interpretação. Os testes imunológicos (treponêmicos e não treponêmicos) são os mais comuns. Em crianças de até 18 meses, somente devem ser utilizados os testes não treponêmicos na prática clínica. Após os 18 meses, os testes treponêmicos também poderão ser empregados.

- **Pesquisa direta**: a pesquisa da presença de *T. pallidum* em campo escuro, a partir de material coletado de lesão cutâneo-mucosa e de mucosa nasal, é útil para diagnosticar a infecção. A microscopia de campo escuro não é recomendada para material de lesões orais, podendo ser feita com amostras frescas que permitam a visualização de treponemas vivos e móveis. Em amostras de biópsia ou necrópsia, embora o treponema esteja morto, podem ser utilizadas colorações especiais ou técnicas de imuno-histoquímica, que permitem a visualização da bactéria.

- **Testes não treponêmicos** (*veneral disease research laboratory* – VDRL; *toluidine red unheated serum test* – TRUST; *rapid plasma reagin* – RPR; e *unheated serum reagin* – USR): são indicados para diagnóstico e seguimento terapêutico, por constituírem testes com correlação definida entre a titulação dos anticorpos não treponêmicos encontrados na amostra da criança e da mãe com a presença ou a ausência de sífilis congênita.

  Diante disso, mesmo que haja transferência passiva dos anticorpos (IgG) não treponêmicos da mãe para a criança, a titulação dos anticorpos permite presumir se estes são exclusivamente maternos ou se também foram produzidos pelo organismo da criança. Devem ser coletadas amostras de sangue periférico pareadas (do RN e da mãe) para comparação. Não se deve realizar coleta de cordão umbilical, pois esse tipo de amostra contém uma mistura do sangue da criança e da mãe. Um resultado reagente no teste não treponêmico em crianças com menos de 18 meses de idade só tem significado clínico quando o título encontrado for maior do que o título materno em pelo menos duas diluições (exemplos: resultado da mãe: 1/8; resultado da criança: 1/32);.ou com qualquer diluição na presença de manifestações clínicas da sífilis congênita.

- **Testes treponêmicos** (*fluorescent treponemal antibody-absorption* – FTA-Abs; *Treponema pallidum hemagglutination* – TPHA; *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA; teste eletroquimioluminescente – EQL; e testes rápidos): detectam anticorpos antitreponêmicos específicos, mas de uso limitado em RN, pois os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária, e não é possível presumir quando esses anticorpos são exclusivamente maternos, ou quando também há produção de anticorpos pelo organismo da criança. Embora existam testes treponêmicos específicos, capazes de detectar IgM no RN, esses testes possuem baixa sensibilidade e um resultado negativo não exclui diagnóstico de sífilis congênita; portanto não são indicados para essa finalidade.

  Um teste treponêmico reagente após os 18 meses de idade (quando desaparecem os anticorpos maternos transferidos passivamente no período intrauterino) sugere o diagnóstico de sífilis congênita. Geralmente, os anticorpos detectados por esses testes permanecem reagentes para o resto da vida, mesmo após tratamento adequado. No entanto, um resultado não reagente não exclui sífilis congênita, nos casos em que a criança foi tratada precocemente. Recomenda-se a análise clínico-epidemiológica de cada caso, especialmente o histórico materno, para condutas clínicas.

Os fluxogramas laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento da sífilis podem ser consultados no *Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis* (Brasil, 2021), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis/view aprovado pela Portaria n.º 2.012, de 19 de outubro de 2016 (Brasil, 2016).

EXAMES COMPLEMENTARES

As crianças com sífilis congênita de mães que não foram tratadas, ou que receberam tratamento não adequado, ou, ainda, aquelas com manifestações clínicas ao exame físico, independentemente de resultado de teste não treponêmico e histórico de tratamento materno, devem ser submetidas à avaliação completa, como segue:

- Amostra de sangue: hemograma, perfil hepático e eletrólitos.
- Avaliação neurológica, incluindo punção liquórica: celularidade, proteinorraquia e teste não treponêmico semiquantitativo.
- Radiografia de ossos longos e tórax.
- Avaliação oftalmológica e audiológica.
- O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) da criança com sífilis congênita pode demonstrar pleocitose e aumento de proteína. No entanto, o VDRL reagente do LCR é o parâmetro mais importante. Destaca-se ainda que, para adequada avaliação desses parâmetros, o LCR deve estar livre de qualquer contaminação por sangue que possa ocorrer em casos de acidente de punção.

A neurossífilis é de ocorrência mais provável em crianças sintomáticas que assintomáticas; portanto, o benefício do teste deve ser considerado, especialmente em razão do tratamento com benzilpenicilina cristalina, realizado intra-hospitalar, prolongando o período de internação do RN.

Ressalta-se que o título do teste não treponêmico do recém-nascido igual ou inferior ao materno não exclui completamente a sífilis congênita, mesmo nas mães adequadamente tratadas. A decisão de investigar e tratar a criança não deve ser baseada apenas na definição de caso de notificação de sífilis congênita, mas também na avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial da infecção (Brasil, 2022b).

Para mais informações acerca dos exames recomendados para criança com sífilis congênita, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com IST* (Brasil, 2022a), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view e no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022b), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O múltiplo comprometimento de órgãos e sistemas impõe o diagnóstico diferencial com septicemia e outras infecções congênitas (rubéola, toxoplasmose, citomegalovirose, infecção congênita por vírus herpes simples, malária e doença de Chagas). Lesões mais tardias poderão ser confundidas com sarampo, catapora, escarlatina e até escabiose.

Na sífilis congênita tardia, a presença das manifestações clínicas é bastante característica e dificilmente confundida com outras patologias. Em crianças, é ainda mais difícil realizar diagnóstico diferencial com sífilis adquirida, mas os profissionais devem sempre observar a possibilidade de situações de abuso sexual.

TRATAMENTO

O tratamento de crianças com sífilis congênita é realizado com benzilpenicilina (cristalina, procaína ou benzatina), a depender do tratamento da mãe durante a gestação, e/ou da titulação de teste não treponêmico da criança comparado ao materno, e/ou dos exames clínicos/laboratoriais da criança.

- As crianças com sífilis congênita (**sem neurossífilis**) podem ser tratadas por dez dias fora da unidade hospitalar com benzilpenicilina procaína, via intramuscular, ou com benzilpenicilina cristalina, por via endovenosa, em internação por dez dias.
- Para crianças com sífilis congênita que apresentem **neurossífilis**, a benzilpenicilina cristalina é o medicamento de escolha, sendo obrigatória a internação hospitalar.
- A benzilpenicilina **benzatina** é uma opção terapêutica, mas restrita às crianças cuja mãe não foi tratada ou foi tratada de forma não adequada, e que apresentem exame físico normal, exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento.
- A única situação em que **não** é necessário tratamento é a da **criança exposta à sífilis** (aquela nascida assintomática, cuja mãe foi adequadamente tratada e cujo teste não treponêmico é não reagente ou reagente com titulação menor, igual ou até uma diluição maior que o materno (exemplo: mãe 1:2; RN 1:4). Essas crianças não são notificadas na maternidade, mas devem ser acompanhadas na Atenção Primária a Saúde, com seguimento clínico e laboratorial.

Para mais informações acerca dos exames recomendados para criança com sífilis congênita, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com IST* (Brasil, 2022a), disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view e no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* (Brasil, 2022b), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf.

SEGUIMENTO

Após a alta da maternidade, todas as **crianças expostas à sífilis** (crianças nascidas assintomáticas e de mãe tratada de forma adequada e com resultado de teste não treponêmico até uma diluição maior que a materna) ou com **sífilis congênita** devem seguir o monitoramento clínico e laboratorial na atenção primária, durante consultas de puericultura de rotina. Crianças com sífilis congênita (sintomáticas e assintomáticas) devem ser referenciadas também para serviço especializado e hospitalar, conforme avaliação de cada caso. Crianças expostas também podem ser acompanhadas de forma complementar em um serviço de referência existente no território.

É esperado que os testes não treponêmicos das crianças declinem aos 3 meses de idade, devendo ser **não reagentes aos 6 meses** nos casos em que a criança não tiver sido infectada ou que tenha sido adequadamente tratada. A resposta pode ser mais lenta em crianças com sífilis congênita tratadas após um mês de idade (Brasil, 2022b).

A criança exposta à sífilis pode não ter sido diagnosticada com sífilis congênita no nascimento, mas é capaz de apresentar sinais e sintomas compatíveis ao longo do seu desenvolvimento; E/OU persistência da titulação reagente do teste não treponêmico aos seis meses de idade; E/OU aumento nos títulos de teste não treponêmico em duas diluições ao longo do seguimento (ex.: 1:2 ao nascimento e 1:8 após); E/OU teste treponêmico reagente após os 18 meses de idade. Dessa forma, deve-se realizar busca ativa de sinais/sintomas e avaliar resultados de testes não treponêmicos até a sua negativação a cada retorno (Brasil, 2022b). A presença de manifestações clínicas e/ou alterações nos testes imunológicos inclui a criança na classificação de sífilis congênita, com necessidade de notificação compulsória, avaliação completa e tratamento imediato.

RECOMENDAÇÕES DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS À SÍFILIS

- Consultas ambulatoriais de puericultura: na primeira semana de vida e com 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 18 meses de idade, com retorno para checagem de exames complementares, se for o caso.
- Titulação de anticorpos não treponêmicos com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade. Interromper o seguimento laboratorial após dois testes não reagentes consecutivos, realizados no acompanhamento ambulatorial. Espera-se que os testes não treponêmicos declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses nos casos em que a criança não tiver sido infectada. Se não houver esse declínio do teste não treponêmico, a criança deverá ser investigada para sífilis congênita, com realização de exames complementares e tratamento conforme a classificação clínica, além de notificação do caso.
- Realização de teste treponêmico não obrigatório no seguimento. Crianças com teste treponêmico reagente após 18 meses de idade e que não tenham histórico de tratamento prévio deverão ser submetidas à avaliação completa, receber tratamento e serem notificadas como caso de sífilis congênita.

RECOMENDAÇÕES DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL DE CRIANÇAS COM SÍFILIS CONGÊNITA

- Consultas ambulatoriais de puericultura: na primeira semana de vida e com 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 18 meses de idade, com retorno para checagem de exames complementares, se for o caso.
- Consultas oftalmológicas, audiológicas e neurológicas semestrais por dois anos.
- Titulação de anticorpos não treponêmicos com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade. Interromper o seguimento laboratorial após dois testes não reagentes consecutivos, realizados no acompanhamento ambulatorial. Espera-se que os testes não treponêmicos declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses caso a criança tenha sido adequadamente tratada.
- Realização de teste treponêmico, a partir dos 18 meses de idade, não é obrigatória no seguimento.
- Reavaliação do resultado de LCR a cada seis meses nas crianças que apresentaram alteração inicial (neurossífilis), até que o exame se normalize.

- Nos casos de criança tratada de forma não adequada quanto à dose e/ou ao tempo do tratamento preconizado, realização de busca ativa da criança para reavaliação clínico-laboratorial e reinício do tratamento.
- Notificação dos casos de sífilis congênita, conforme critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

Toda criança deve ser reavaliada, ainda que fora dos períodos previstos anteriormente, caso se observem sinais clínicos compatíveis com a infecção congênita por sífilis ou resultados de exames alterados.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Monitorar o perfil epidemiológico da sífilis congênita e suas tendências.
- Identificar casos de sífilis congênita para subsidiar as ações de prevenção e controle, intensificando-as no pré-natal.
- Acompanhar e avaliar as ações para a eliminação da sífilis congênita.

DEFINIÇÃO DE CASO

Situação 1

Todo recém-nascido, natimorto ou aborto de mulher com sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada.[1,2]

Notas

[1]Tratamento adequado é o tratamento completo para o estágio clínico com penicilina benzatina, e iniciado até 30 dias antes do parto. Gestantes que não se enquadrarem nesses critérios serão consideradas como tratadas de forma não adequada.

[2]Para fins de definição de caso de sífilis congênita, não se considera o tratamento da parceria sexual da mãe.

Situação 2[3]

Toda criança com menos de 13 anos de idade com pelo menos uma das seguintes situações:

- Manifestação clínica, alteração liquórica ou radiológica de sífilis congênita E teste não treponêmico reagente.
- Títulos de teste não treponêmicos do lactente maiores que os da mãe, em pelo menos duas diluições de amostras de sangue periférico, coletadas simultaneamente no momento do parto.
- Títulos de testes não treponêmicos ascendentes em pelo menos duas diluições no seguimento da criança exposta[4].

- Títulos de testes não treponêmicos ainda reagentes após 6 meses de idade, exceto em situações de seguimento terapêutico.
- Testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade sem diagnóstico prévio de sífilis congênita.

Notas

[3]Nessa situação, deve ser sempre afastada a possibilidade de sífilis adquirida em situação de violência sexual.

[4]Seguimento sorológico de criança exposta: com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade.

Situação 3

Evidência microbiológica de infecção pelo *Treponema pallidum* em amostra de secreção nasal ou lesão cutânea, biópsia ou necrópsia de criança, aborto ou natimorto. A detecção do *T. pallidum* se dá por meio de exames diretos por microscopia (de campo escuro ou com material corado).

Todos esses critérios de definição de casos para notificação de sífilis congênita podem ser consultados na Nota Informativa n.º 02-SEI/2017 DIAHV/SVS/MS (Brasil, 2017), disponível em http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf.

NOTIFICAÇÃO

A sífilis congênita é doença de notificação compulsória regular (em até sete dias). A notificação é registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) mediante o preenchimento e o envio da Ficha de Notificação/Investigação de Sífilis Congênita, que deve ser completada pelo médico ou por outro profissional de saúde no exercício de sua função.

As principais fontes de notificação da sífilis congênita são as maternidades (onde se realiza a triagem para sífilis na admissão para o parto ou a curetagem) e ambulatórios pediátricos (onde se realiza a puericultura), principalmente para crianças que nasceram de parto domiciliar ou não foram diagnosticadas na maternidade.

Todas as fichas de notificação estão disponiveis em:
http://www.portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

- Desenvolver ações para reduzir a morbimortalidade.
- Definir e indicar as medidas de controle da transmissão vertical da sífilis.
- Interromper a cadeia de transmissão para eliminar a sífilis congênita.

ESTRATÉGIAS

- Realizar abordagem centrada no indivíduo e em suas práticas sexuais.
- Realizar testagem para sífilis em mulheres em idade fértil e sua(s) parceria(s) sexual(is).
- Contribuir para que a pessoa minimize o risco de infecção por uma infecção sexualmente transmissível (IST).
- Informar a pessoa sobre a possibilidade de realizar prevenção combinada para IST, HIV e hepatites virais.
- Realizar testagem para sífilis em gestantes na primeira consulta de pré-natal, idealmente no primeiro trimestre, no início do terceiro trimestre (a partir da 28ª semana), no momento do parto, em caso de abortamento, exposição de risco e violência sexual.
- Vacinar contra hepatite B, de acordo com o calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde.
- Orientar a gestante a concluir o tratamento, mesmo se os sinais/sintomas tiverem desaparecido.
- Agendar o retorno para seguimento e controle de cura. Gestantes devem ser seguidas mensalmente, com teste não treponêmico, após o tratamento.
- Oferecer preservativos vaginal (interno) e peniano (externo) e explicar as respectivas técnicas de uso em todas as relações sexuais.
- Investigar a(s) parceria(s) sexual(is) da gestante.
- Testar, tratar, acompanhar e orientar parcerias sexuais. Lembrar que parcerias sexuais de casos de sífilis podem estar infectadas, mesmo apresentando testes imunológicos não reagentes, portanto, devem ser tratadas presumivelmente com apenas uma dose de penicilina intramuscular (2.400.000 UI). Quando o teste de sífilis for reagente, recomenda-se tratamento de sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico, realizar seguimento trimestral com teste não treponêmico após o tratamento e notificar.
- Anotar na caderneta da gestante os resultados e as datas dos testes treponêmicos e não treponêmicos (com titulação), o tratamento realizado na gestante e parcerias sexuais (droga, doses e datas) e orientar para que seja levada na maternidade.
- Investigar, na admissão para o parto, a história de sífilis na gestação e a realização de tratamento materno adequado.
- Realizar manejo clínico-laboratorial adequado de crianças expostas à sífilis ou com sífilis congênita.
- Dar alta da maternidade após o resultado de teste imunológico para sífilis.
- Notificar à vigilância epidemiológica todos os casos de sífilis em gestante e de sífilis congênita.

Importante: em todos os casos de gestantes, recomenda-se tratamento imediato após apenas um teste reagente para sífilis (teste treponêmico ou teste não treponêmico), sem a necessidade de aguardar o resultado do teste complementar, desde que a gestante não tenha sido tratada anteriormente de forma adequada ou o registro do tratamento não esteja disponível. No entanto, o tratamento imediato após um único teste reagente não exclui a necessidade de realização do segundo teste (melhor análise diagnóstica), do monitoramento laboratorial (controle de cura) e do tratamento das parcerias sexuais (interrupção da cadeia de transmissão).

Recomendação: instituição de Comitês de Investigação de Transmissão Vertical (municipais, estaduais ou regionais), com o objetivo de identificar as possíveis falhas que ocasionam a transmissão vertical da sífilis e propor medidas resolutivas na prevenção, no diagnóstico, na assistência, no tratamento e na vigilância. Deve-se avaliar a capacidade local de otimizar os Comitês de Prevenção de Mortalidade Materna, Infantil e Fetal (ou de outros comitês/grupos existentes) para agregar a discussão de casos de sífilis congênita, considerando essa mesma finalidade. *O Protocolo de Investigação de Transmissão Vertical* (Brasil, 2014) está disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2014/hiv-aids/protocolo_de_investigacao_de_transmissao_vertical.pdf/view.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa n.º 02-SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS**. Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 2012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o manual técnico para o diagnóstico da sífilis e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 25, 20 out. 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt2012_19_10_2016.html. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo de investigação da transmissão vertical**. Brasília, DF: MS, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para diagnóstico da sífilis**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis**. Brasília, DF: MS, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em 12 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2022b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 12 ago. 2022.

SÍNDROME DO CORRIMENTO URETRAL MASCULINO

CID-10: secreção uretral – R 36

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A síndrome do corrimento uretral (mucóide, mucopurulento ou purulento) masculino define o diagnóstico de uretrite. A uretrite é uma inflamação da uretra, podendo ser dividida em dois grupos: uretrites gonocócicas e não gonocócicas, infecciosas ou não. Vários agentes podem causar uretrite infecciosa devido às práticas sexuais sem preservativos (Unemo *et al*., 2017; Brasil, 2022).

AGENTE ETIOLÓGICO

As uretrites infecciosas podem ser classificadas de acordo com o agente etiológico (Buder *el al*.; 2019; Unemo *et al*., 2019; Brasil, 2022):

- Uretrite gonocócica, causada por *Neisseria gonorrhoeae*.
- Uretrites não gonocócicas, causadas majoritariamente por *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*. Outros patógenos menos frequentes são: *Trichomonas vaginalis*, enterobactérias (nas relações anais insertivas), *Ureaplasma urealyticum,* vírus do herpes simples (herpes simplex vírus – HSV*),* adenovírus e *Candida* sp.

A vigilância da susceptibilidade aos antimicrobianos é crucial para os patógenos com elevada capacidade de desenvolvimento de resistência, como é o caso de *Neisseria gonorrhoeae*, que já apresenta, em algumas regiões do mundo, resistência à última linha terapêutica disponível para seu tratamento, as cefalosporinas de terceira geração, e de *Mycoplasma genitalium*, que é uma preocupação mundial emergente devido à sua resistência aos macrolídeos e moxifloxacina (Dillon *et al*;. 2001; Wi *et al*., 2017; Bazzo *et al*., 2018; Unemo *et al*., 2019; Brasil, 2020a).

RESERVATÓRIO

O ser humano é o único hospedeiro (Brasil, 2022).

MODO DE TRANSMISSÃO

A principal forma de transmissão dos agentes infecciosos que causam uretrite, com consequente indução de corrimento uretral, é a relação sexual desprotegida com indivíduo infectado, seja essa relação oral, vaginal ou anal (Brasil, 2022).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação da gonorreia urogenital é, em média, de dois a cinco dias, variando de um a dez dias (Unemo *et al*., 2019; Brasil, 2022). Para a clamídia, esse período é maior, de 14 a 21 dias (Brasil, 2022).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Durante o sexo vaginal, as taxas de transmissão de homens para mulheres são maiores do que de mulheres para homens. A ejaculação do homem infectado contém milhões de cepas da gonorreia, que serão injetadas efetivamente no local anatômico receptor (mucosa vaginal, anal ou oral). Além disso, as mulheres infectadas por *N. gonorrhoeae* podem transmitir ao concepto durante o parto vaginal, mas não durante a gravidez. A oftalmia neonatal decorre da exposição da conjuntiva do recém--nascido durante sua passagem pelo canal de parto (Edwards; Apicella, 2004; Brasil, 2022).

No que diz respeito aos demais agentes etiológicos, a probabilidade de o homem se infectar em contato com parceira portadora de *C. trachomatis* é de 20% a 50% por ato sexual. Já a transmissão desse patógeno do homem para a mulher por coito vaginal varia de 10% a 39,5% (Althaus; Heijne; Low, 2012).

Para o *M. genitalium*, ainda não se sabe ao certo a taxa de transmissibilidade, porém estima-se que seja diretamente dependente da carga do patógeno. Sendo assim, cargas mais altas de *M. genitalium* podem ser mais infecciosas do que homens com infecção assintomática (Thurman *et al*., 2010; Walker *et al*., 2011; Althaus; Heijne; Low, 2012; Smieszek; White, 2016). Com relação a *T. vagilanis*, o risco de os homens se infectarem com parceiras infectadas varia de 22% a 72% (Francis *et al*., 2008).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade à infecção é universal, e os anticorpos produzidos em infecções anteriores não são protetores. O indivíduo pode adquirir doenças infecciosas de transmissão sexual que causam corrimento uretral masculino sempre que se expuser aos patógenos (Brasil, 2022).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O corrimento uretral masculino é uma síndrome clínica com identificação de um grupo de sintomas e de sinais comuns a determinadas infecções (síndromes), caracterizada por corrimento de aspecto que varia de mucoide a purulento, com volume variável, podendo estar associado à dor uretral (independentemente da micção), disúria, estrangúria (micção lenta e dolorosa), prurido uretral e eritema do meato uretral. O aspecto do corrimento uretral purulento corresponde a 75% das causadas por *N. gonorrhoeae* e 11% a 33% das uretrites não gonocócicas, e o aspecto mucoide corresponde a aproximadamente 25% dos casos de uretrite gonocócica e 50% dos casos das uretrites não gonocócicas. Para mais informações, consulte o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)* (Brasil, 2022).

DIAGNÓSTICO

Além da anamnese e da história clínica utilizadas na abordagem sindrômica (cuja sensibilidade varia entre 84% e 95%), testes diagnósticos podem ser utilizados para rastreio de casos assintomáticos e para diagnóstico etiológico de uretrites infecciosas que resultam em corrimento uretral (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015; Brasil, 2022).

TESTES DIAGNÓSTICOS

Os testes de biologia molecular são os métodos de escolha para rastreio dos casos assintomáticos com suspeita de infecção uretral, devido à elevada sensibilidade e à especificidade observadas nessas técnicas. Esses testes se baseiam na amplificação de ácidos nucléicos (*nucleic acid amplification test* – NAAT), que pode acontecer por meio da reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR) ou da amplificação mediada por transcrição (*transcription-mediated amplification* – TMA). Essas técnicas permitem detectar simultaneamente e discriminar o(s) patógeno(s) presente(s) na amostra (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015).

Assim como para os casos assintomáticos, os testes de biologia molecular também podem ser utilizados para detectar o patógeno em amostras de corrimento uretral e/ou urina no diagnóstico de casos sintomáticos (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015). Outros testes previstos no Sistema Único de Saúde (SUS) também podem ser úteis para a identificação do agente causador da infecção, como a bacterioscopia e a cultura (Brasil, 2022).

Na bacterioscopia com coloração de Gram, que tem alta sensibilidade e especificidade em amostras de corrimento uretral masculino, é possível visualizar diplococos Gram-negativos intracelulares em leucócitos polimorfonucleares sugestivos de infecção por *Neisseria gonorrhoerae* (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015). Essa bactéria também pode ser identificada por meio de cultura em meio seletivo (Mayer-Martin ou similar) que favoreça o crescimento de bactérias do gênero *Neisseria* sp. As colônias de bactérias Gram-negativas que crescerem nesse meio de cultura deverão ser submetidas aos testes de catalase e oxidase, que, quando positivos, são sugestivos de *Neisseria gonorrhoeae.* A identificação definitiva da espécie pode ser feita por meio da investigação das colônias em provas bioquímicas manuais ou automatizadas. O perfil de susceptibilidade de *Neisseria gonorrhoeae* aos antimicrobianos também pode ser investigado com as colônias obtidas no método de cultura (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015; Bazzo *et al*., 2018; Unemo *et al*., 2019).

Testes complementares não específicos podem ser utilizados para auxiliar na determinação de infecção uretral, como esterase leucocitária positiva ou mais de dez leucócitos polimorfonucleares/campo no exame microscópico de sedimento urinário, ambos em urina de primeiro jato. No entanto, é importante ressaltar que resultados negativos para testes complementares não excluem infecção por agentes transmitidos sexualmente que causam corrimento uretral (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Trauma, irritação química ou inserção de corpos estranhos na uretra (WHO, 2013; Workowski; Bolan, 2015; Brasil, 2022).

TRATAMENTO

Os esquemas terapêuticos podem ser consultados na publicação do *Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)* (Brasil, 2022). No Quadro 1, pode ser visto o resumo dos esquemas terapêuticos para uretrite.

QUADRO 1 – Tratamento de corrimento uretral masculino (uretrites)

CONDIÇÃO CLÍNICA	PRIMEIRA OPÇÃO	SEGUNDA OPÇÃO
Uretrite sem identificação do agente etiológico	Ceftriaxona[a] 500 mg, IM, dose única MAIS Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Ceftriaxona[a] 500 mg, IM, dose única MAIS Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias
Uretrite gonocócica e demais infecções gonocócicas NÃO complicadas (uretra, colo do útero, reto e faringe)	Ceftriaxona[a] 500 mg, IM, dose única MAIS Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	–
Uretrite não gonocócica[b]	Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias
Uretrite por clamídia[b]	Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias
Retratamento de infecções gonocócicas[c]	Ceftriaxona[a] 500 mg, IM, dose única MAIS Azitromicina 500 mg, 4 comprimidos, VO, dose única	Gentamicina 240 mg, IM, dose única MAIS Azitromicina 500 mg, 4 comprimidos, VO, dose única
Uretrite por *Mycoplasma genitalium*	Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	–
Uretrite por *Trichomonas vaginalis*	Metronidazol 250 mg, 2 comprimidos VO, 2x/ dia, por 7 dias	Clindamicina 300 mg, VO, 2x/dia, por 7 dias
Infecção gonocócica disseminada (exceto meningite e endocardite)	Ceftriaxona 1g IM ou IV ao dia, completando ao menos 7 dias de tratamento MAIS Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, VO, dose única	–
Conjuntivite gonocócica no adulto	Ceftriaxona 1 g, IM, dose única	–

Fonte: adaptado de Brasil, 2022.

[a]Se o paciente apresentar alergia grave às cefalosporinas, indicar azitromicina 500 mg, quatro comprimidos, VO, dose única (dose total: 2 g).

[b]A resolução dos sintomas pode levar até 7 dias após a conclusão da terapia.

[c]Na ocorrência de falha de tratamento ou possíveis reinfecções, os casos devem ser tratados com as doses habituais.

Importante: pacientes e parceria(s) devem se abster de relações sexuais desprotegidas até que o tratamento de ambos esteja completo (ou seja, após o término do tratamento com múltiplas doses ou por sete dias após a terapia com dose única).

Para mais informações sobre o manejo clínico do corrimento uretral, consultar o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis* (Brasil, 2022), dilponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A Portaria n.º 1.553, de 17 de junho de 2020, instituiu a Vigilância Sentinela da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VSCUM). Diário Oficial da União, 18 de junho de 2020 (Brasil, 2020b).

OBJETIVOS

- Monitorar perfil epidemiológico da síndrome do corrimento uretral masculino em unidades de saúde selecionadas (unidades sentilelas).
- Identificar casos de síndrome do corrimento uretral masculino e desencadear a investigação das fontes de infecção e transmissão comuns.
- Produzir informações a respeito da síndrome do corrimento uretral masculino, incluíndo etiologia, para subsidiar as ações de prevenção e controle.

DEFINIÇÃO DE CASO

SÍNDROME DO CORRIMENTO URETRAL MASCULINO

Indivíduo com presença de corrimento uretral (mucoide, mucopurulento ou purulento), verificado com o prepúcio retraído e/ou pela compressão da base do pênis em direção à glande, após contato sexual.

Observação: todos os casos de corrimento uretral identificados nas **unidades sentinelas DEVEM SER NOTIFICADOS**, independentemente da verificação do agente etiológico.

NOTIFICAÇÃO

É de notificação compulsória todo caso de síndrome do corrimento uretral masculino ***identificado nas unidades sentinelas.***

A notificação é registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), mediante o preenchimento e o envio da Ficha de Notificação Individual (utilizada a ficha de notificação/conclusão do Sinan para realizar a notificação).

Todas as fichas de notificação estão disponiveis em:
http://www.portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Para corrimento uretral, os casos são identificados nas unidades sentinelas por meio de evidência clínica, conforme preconizado na definição de caso.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Para a investigação de corrimento uretral, é indispensável o preenchimento de todos os campos das fichas do Sinan.

As informações a serem coletadas durante a investigação incluem dados gerais da pessoa e do local de notificação do caso. Os dados de testes diagnósticos e de tratamento, a fim de encerramento dos casos, devem ser monitorados e registrados nas unidades sentinelas.

Análise de dados

Para conhecimento dos casos com corrimento uretral, recomenda-se que os dados gerados pelo Sinan sejam analisados pelo menos uma vez ao ano. Os dados referentes aos testes diagnósticos e de tratamento devem ser monitorados nas unidades sentinelas e nas esferas das unidades federativas.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

- Desenvolver ações para reduzir a morbimortalidade.
- Definir e indicar as medidas de controle da transmissão.
- Interromper a cadeia de transmissão.

ESTRATÉGIAS

- Realizar abordagem centrada na pessoa e em suas práticas sexuais.
- Contribuir para que a pessoa minimize o risco de infecção por uma infecção sexualmente transmissível (IST).
- Anamnese, a identificação das diferentes vulnerabilidades e o exame físico são importantes elementos na abordagem das pessoas com IST.
- Rastrear e testar regularmente pessoas assintomáticas.
- Realizar a vigilância nacional da susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos, bem como avaliar a resistência do micoplasma ao tratamento.
- Manter os protocolos de tratamento atualizados conforme informações obtidas na vigilância da susceptibilidade e da resistência dos patógenos aos antimicrobianos.

- Informar a pessoa sobre a possibilidade de realizar prevenção combinada para IST/HIV/ hepatites virais.
- Oferecer testagem para investigação etiológica da síndrome do corrimento uretral masculino.
- Oferecer testagem (especialmente teste rápido) para HIV, sífilis e hepatites B e C.
- Oferecer vacinação para hepatite A e hepatite B, e para HPV, quando indicado. Consultar o calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde.
- Agendar o retorno da avaliação de persistência de sintomas pós-tratamento.
- Tratar, acompanhar e orientar todas as possíveis parcerias sexuais de pessoas com corrimento uretral durante as oito semanas anteriores.
- Oferecer preservativos vaginal (interno) e peniano (externo) e orientar sobre o uso em todas as relações sexuais.
- Notificar e investigar o caso.

REFERÊNCIAS

ALTHAUS, C. L.; HEIJNE, J. C.; LOW, N. Towards more robust estimates of the transmissibility of Chlamydia trachomatis. **Sex. Transm. Dis**., v. 39, n. 5, p. 402-404, May 2012.

BAZZO, M. L. *et al*. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for Neisseria gonorrhoeae in Brazil, 2015-16. **J. Antimicrob. Chemother**., v. 73, n. 7, p. 1854-1861, July 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em: 3 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da resistência do gonococo aos antimicrobianos no Brasil. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 51, n. 27, p. 25-30, jul. 2020a.

BRASIL. Portaria n.º 1.553, de 17 de junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação n.º 5/GM/ MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Vigilância Sentinela da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VSCUM). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 18 jun. 2020b.

BUDER, S. *et al*. Bacterial sexually transmitted infections. **JDDG**: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 17, n. 3, p. 287-315, 2019.

DILLON, J.-A. *et al*. Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in Neisseria gonorrhoeae isolates from Manaus, Brazil, 1998. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 9, p. 521-526, set. 2001.

EDWARDS, J. L.; APICELLA, M. A. The molecular mechanisms used by Neisseria gonorrhoeae to initiate infection differ between men and women. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 17, n. 4, p. 965-981, Oct. 2004, table of contents.

FRANCIS, S. C. *et al*. Prevalence of rectal Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. **Sex. Transm. Dis.**, v. 35, n. 9, p. 797-800, Sept. 2008.

SMIESZEK, T.; WHITE, P. J. Apparently-Different Clearance Rates from Cohort Studies of Mycoplasma genitalium Are Consistent after Accounting for Incidence of Infection, Recurrent Infection, and Study Design. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149087, Feb. 2016.

THURMAN, A. R. *et al*. Mycoplasma genitalium symptoms, concordance and treatment in high-risk sexual dyads. **Int. J. STD AIDS**, v. 21, n. 3, p. 177-183, Mar. 2010.

UNEMO, M. *et al*. Gonorréia. **Nat. Rev. Dis. Primers**, v. 5, n. 1, p. 79, 2019.

UNEMO, M. *et al*. Sexually transmitted infections: challenges ahead. **Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e235-e279, Aug. 2017.

WALKER, J. *et al.* MThee difference in determinants of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium in a sample of young Australian women. **BMC Infect Dis.**, v. 11, p. 35, Feb. 2011.

WI, T. *et al*. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: Global surveillance and a call for ational collaborative action. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 7, p. 1-16, July 2017.

WORKOWSKI, K. A; BOLAN, G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 64, n. RR-03, p. 1-137, 2015. [published correction appears in MMWR Recomm Rep., v. 64, n. 33, p. 924, 28 Aug.2015].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency vírus**. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F3CF2BA?sequence=1. Acesso em: 3 ago. 2022.

5

HANSENÍASE
TUBERCULOSE
MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa de evolução crônica que, embora curável, ainda permanece endêmica em várias regiões do mundo, principalmente na Índia, no Brasil e na Indonésia (Brasil, 2019). Está associada à pobreza e ao acesso precário a moradia, alimentação, cuidados de saúde e educação (Anantharam *et al.,* 2021; Kerr-Pontes *et al*., 2006; Oktaria *et al*., 2018; Pescarini *et al*., 2018). No Brasil, ainda é considerado um importante desafio em saúde pública. Tida como uma das doenças mais antigas da humanidade, sugere-se que a hanseníase teve origem como uma doença humana na África Ocidental há cerca de 100.000 anos, espalhando-se pelo mundo por meio de pessoas que migravam em rotas comerciais, e também por meio do colonialismo (Roberts, 2018).

AGENTE ETIOLÓGICO

É causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um bacilo álcool-ácido resistente, de multiplicação lenta e não cultivável in vitro, apesar das inúmeras tentativas realizadas desde a sua descoberta até o momento atual. Esse fato dificulta o desenvolvimento de estudos que possam ampliar o conhecimento científico sobre a composição, o metabolismo e a genética do bacilo (Brennan; Spencer, 2019). Embora uma segunda espécie de micobactéria tenha sido mais recentemente reconhecida como agente etiológico da hanseníase, o *Mycobacterium lepromatosis*, os estudos ainda são escassos com relação à possível variabilidade clínica e à distribuição geográfica desse patógeno, sendo necessárias investigações adicionais que tragam informações sobre a sua real proporção entre os casos de hanseníase no Brasil (Deps; Collin, 2021).

RESERVATÓRIO

A principal fonte de infecção pelo bacilo são indivíduos acometidos pela hanseníase não tratados e com alta carga bacilar, que eliminam o *M. leprae* pelas vias aéreas superiores. Acredita-se que essa também seja a porta de entrada do bacilo no organismo, e que a via hematogênica seja o seu principal mecanismo de disseminação para a pele, mucosas, nervos e outros tecidos (Scollard, 2017; WHO, 2021).

MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre quando uma pessoa com hanseníase, na forma infectante da doença e sem tratamento, elimina o bacilo para o meio exterior, presente em gotículas emitidas pelas vias áreas superiores, infectando outras pessoas quando há um contato mais próximo e prolongado. O *M. leprae* é um bacilo microaerófilo, ou seja, cresce em ambientes com quantidades pequenas de oxigênio. Sendo assim, ambientes fechados e com maior número de pessoas aumentam as chances de transmissão da doença. Desse modo, o domicílio configura-se como um importante espaço de transmissão da doença (Brasil, 2016).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Não se conhece precisamente o período de incubação da doença, mas estima-se que dure em média cinco anos, havendo relatos de casos em que os sintomas apareceram após um ano do contato suspeito, e outros em que a incubação demora até 20 anos ou mais (Scollard, 2017; WHO, 2021).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A hanseníase é uma doença peculiar, considerando que, apesar da sua alta infectividade, revelada pela elevada positividade aos testes sorológicos nas populações de áreas endêmicas, cerca de 90% dos indivíduos infectados pelo *M. leprae* não desenvolvem a doença, fato atribuído à resistência natural contra o bacilo, que por sua vez é conferida por uma resposta imune eficaz e influenciada geneticamente (Talhari; Penna; Gonçalves, 2014).

Os indivíduos que desenvolvem a hanseníase apresentam manifestações clínicas muito variáveis, que dependem da interação entre a micobactéria e o sistema imune. Atualmente, com a evolução das técnicas moleculares e laboratoriais, diversas citocinas e diferentes vias da resposta imune contra o *M. leprae* vêm sendo descritas, envolvendo mecanismos complexos. Desse modo, qualquer discussão simplista sobre a imunologia da doença terá diversas limitações.

SUSPEIÇÃO DIAGNÓSTICA

Deve-se suspeitar de hanseníase em pessoas com qualquer um dos seguintes sintomas e sinais: manchas hipocrômicas ou avermelhadas na pele, perda ou diminuição da sensibilidade em mancha(s) da pele, dormência ou formigamento de mãos/pés, dor ou hipersensibilidade em nervos, edema ou nódulos na face ou nos lóbulos auriculares, ferimentos ou queimaduras indolores nas mãos ou pés (WHO, 1988).

REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas são fenômenos inflamatórios agudos que cursam com exacerbação dos sinais e sintomas da doença e acometem um percentual elevado de casos, chegando a 50% dos pacientes em alguns estudos. Resultam da ativação de resposta imune contra o *M. leprae* e podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento da infecção. Afetam especialmente a pele e os nervos periféricos, podendo acarretar dano neural e incapacidades físicas permanentes quando não tratadas adequadamente (WHO, 2020).

As reações são classificadas em dois tipos, denominados reação tipo 1 (ou reação reversa) e reação tipo 2 (ou eritema nodoso hansênico). Enquanto as primeiras são reações de hipersensibilidade celular e geram sinais e sintomas mais restritos, associados à localização dos antígenos bacilares, a segunda é uma síndrome mediada por imunocomplexos, resultando em um quadro sistêmico e acometendo potencialmente diversos órgãos e tecidos (Penna *et al*., 2014). Quadros atípicos de resposta imune também podem ocorrer na hanseníase, dificultando a classificação de alguns casos reacionais e simulando doenças como artrite reumatoide, outras doenças reumatológicas, uveítes, nefrites, hepatites e vasculites, entre outras (Maymone *et al*., 2020).

DIAGNÓSTICO

Apesar dos avanços no campo da biologia molecular e das técnicas sorológicas, o diagnóstico da hanseníase permanece essencialmente clínico. A avaliação minuciosa, incluindo o exame cuidadoso das lesões cutâneas e dos nervos periféricos, na maioria dos casos será suficiente para a definição diagnóstica da hanseníase. Certamente, os critérios clínicos adotados para a definição de casos de hanseníase, tanto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2019), têm especificidade limitada e podem gerar diagnósticos tanto falso-positivos como falso-negativos (Gurung *et al.*, 2019). Nesse sentido, quando necessário, os profissionais da Atenção Primária à Saúde (APS) poderão referenciar casos atípicos ou duvidosos para avaliação na Atenção Especializada, em que exames complementares ao diagnóstico mais avançados podem ser utilizados.

Ressalta-se que o diagnóstico precoce é a ferramenta mais importante para o tratamento oportuno, favorecendo a quebra da cadeia de transmissão do *M. leprae* e prevenindo o desenvolvimento das incapacidades físicas.

CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL

Após a conclusão diagnóstica a partir do exame clínico e/ou baciloscópico, os casos de hanseníase devem ser classificados para fins de tratamento, de acordo com os critérios definidos pela OMS (WHO, 2018).

Hanseníase paucibacilar (PB)

Caracteriza-se pela presença de uma a cinco lesões cutâneas e baciloscopia obrigatoriamente negativa (Brasil, 2017; Opromolla, 2002; Talhari; Penna; Gonçalves, 2014; WHO, 2018).

Hanseníase multibacilar (MB)

Caracteriza-se pela presença de mais de cinco lesões de pele e/ou baciloscopia positiva. Há consenso sobre a classificação como MB dos casos de hanseníase que apresentam mais de um nervo periférico comprometido, desde que devidamente documentada a perda ou diminuição de sensibilidade nos seus respectivos territórios. Para os casos que apresentam o comprometimento de apenas um nervo periférico, a OMS recomenda a classificação multibacilar; porém, na literatura brasileira, é clássica a descrição do comprometimento isolado de um nervo periférico na forma tuberculóide, consensualmente reconhecida como paucibacilar (Brasil, 2017; Opromolla, 2002; Talhari; Penna; Gonçalves, 2014; WHO, 2018).

EXAMES DE APOIO AO DIAGNÓSTICO

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA (ANS)

A ANS é um exame de caráter obrigatório e tem por objetivo monitorar a função neural do paciente acometido pela hanseníase, verificando se há alterações autonômicas, comprometimento da sensibilidade ou diminuição da força muscular como resultado do dano neural. Consiste na anamnese detalhada para identificar queixas relativas ao nariz, aos olhos, às mãos e aos pés, assim como no reconhecimento de limitações para a realização de atividades diárias e de fatores de risco individuais para incapacidades físicas. O exame físico inclui a inspeção minuciosa das mãos, pés e olhos, a palpação de nervos periféricos (ulnar, mediano, radial, fibular e tibial posterior) e a realização de testes

da sensibilidade e força muscular, além da averiguação da acuidade visual. Deve ser executada nos três níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS) por profissional da saúde devidamente capacitado, no momento do diagnóstico, a cada três meses e ao final do tratamento. Além disso, a ANS deve ser repetida sempre que o paciente apresentar novas queixas e nos casos de reações hansênicas, constituindo-se em parâmetro importante para avaliar o tratamento das neurites e para monitorar pacientes submetidos a cirurgias preventivas ou reabilitadoras, antes e após os procedimentos. Por meio da ANS, é possível detectar o grau de incapacidade física apresentado pelo paciente (Alves; Ferreira T.; Ferreira I., 2014).

BACILOSCOPIA DIRETA PARA BACILOS ÁLCOOL-ÁCIDO RESISTENTES (BAAR)

É um exame laboratorial complementar ao diagnóstico clínico, que busca detectar a presença do *M. leprae* em esfregaços de raspado intradérmico e estimar a carga bacilar apresentada pelo paciente. A pesquisa do bacilo também pode ser feita por meio de colorações especiais em fragmentos de biópsia de pele, nervos, linfonodos e outros órgãos; nesses casos, a baciloscopia avalia a carga bacilar apenas no fragmento analisado (Belotti *et al.*, 2021).

Está indicada nos casos de dúvidas no diagnóstico da hanseníase; no diagnóstico diferencial em relação a outras doenças dermatológicas ou neurológicas; nos casos de dúvidas para classificação operacional e definição do esquema terapêutico; e nos casos suspeitos de recidiva.

A baciloscopia direta para BAAR da hanseníase deve ser disponibilizada na APS e, alternativamente, nos demais níveis de atenção, conforme a necessidade e organização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) local.

HISTOPATOLOGIA

O exame histopatológico é empregado nos casos em que o diagnóstico persiste indefinido mesmo após a avaliação clínica e baciloscópica. É utilizado especialmente no diagnóstico diferencial da hanseníase em relação a outras doenças dermatológicas e nos casos de acometimento neural sem lesões cutâneas, quando os fragmentos são obtidos do tecido nervoso. Na biópsia de lesões cutâneas, amostras da pele são coletadas, preferencialmente das bordas das lesões mais ativas e mais recentes. O fragmento deve incluir toda a espessura da derme e de pelo menos uma porção da hipoderme (Ura; Barreto, 2004). As biópsias de nervos são obtidas principalmente de ramos cutâneos sensitivos, como o radial superficial, o cutâneo dorsal no nervo ulnar, o nervo sural e o ramo fibular superficial (Vengalil *et al.*, 2020).

O tecido biopsiado deve ser corado por meio da técnica hematoxilina-eosina (HE) para a visualização do infiltrado inflamatório e pela coloração de Fite-Faraco ou Wade para a identificação dos bacilos álcool-ácido resistentes (Faraco, 1938; Wade, 1952).

ULTRASSOM DE NERVOS PERIFÉRICOS

A ultrassonografia de nervos periféricos contribui diretamente para a avaliação do dano neural, pela demonstração de espessamentos focais, edema intraneural, microabscessos e perda da arquitetura fascicular normal dos nervos periféricos. Alterações da textura podem ser verificadas pelo aumento ou diminuição nos padrões ecogênicos normais, enquanto o doppler colorido é muito útil para analisar a vascularização, às vezes aumentada pelo processo inflamatório. Além disso, o exame permite analisar nervos em áreas anatômicas em que a palpação é mais difícil ou inacessível (Jain *et al.*, 2009; Lugão *et al.*, 2016).

ELETRONEUROMIOGRAMA

O eletroneuromiograma é um método que utiliza uma série de testes neurofisiológicos para o estudo funcional do sistema nervoso periférico. Consiste no registro da atividade elétrica ao longo do trajeto dos nervos periféricos, nos músculos e na junção mioneural, englobando o estudo da condução sensorial e motora ao longo do nervo, além do miograma, que registra a atividade elétrica dos músculos durante a contração e o repouso (Gilliatt, 1982). Em indivíduos acometidos pela hanseníase, o exame é capaz de detectar precocemente o dano neural, identificando alterações iniciais que não são detectadas pela avaliação clínica, mesmo com o exame dos delicados monofilamentos (Kumar *et al.*, 2016; Wagenaar *et al.*, 2017).

TESTE RÁPIDO IMUNOCROMATOGRÁFICO PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGM CONTRA *M. LEPRAE*

A sorologia anti-PGL-1 tem se mostrado útil no monitoramento da eficácia terapêutica (Rada *et al.*, 2012) como marcador de recidiva (Nascimento *et al.*, 2022) e para a identificação de contactantes com maior risco de desenvolver a doença (Douglas *et al.*, 2004), além de auxiliar na classificação operacional de pacientes para fins de tratamento (Hungria *et al.*, 2012). Ressalta-se que a detecção de anticorpos anti-PGL-1 não pode ser utilizada isoladamente como um teste diagnóstico para hanseníase, tendo em vista que indivíduos saudáveis podem apresentar sorologia positiva, ao passo que casos confirmados, especialmente os paucibacilares, podem ter sorologia negativa. Por outro lado, o teste apresenta alta sensibilidade para casos multibacilares (Moura *et al.*, 2008), o que o torna muito útil no diagnóstico diferencial de pacientes com lesões cutâneas numerosas, infiltração difusa da pele e/ou extenso comprometimento de nervos periféricos.

O uso do teste rápido da hanseníase, no âmbito do SUS, está aprovado para uso exclusivo na investigação de contatos de casos confirmados de hanseníase, na APS (Brasil, 2021a, 2022d).

TESTE DE BIOLOGIA MOLECULAR PARA DETECÇÃO DE *M. LEPRAE* EM BIÓPSIA DE PELE OU NERVO (QPCR)

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica laboratorial que permite amplificar fragmentos específicos do DNA, possibilitando sua identificação em amostras biológicas. O método utiliza sequências curtas do ácido nucleico, chamadas primers, que definem a porção do genoma a ser pesquisada. Por meio de repetidos ciclos de aquecimento e resfriamento da amostra, é possível ativar a enzima polimerase, que induz a contínua replicação de cópias da sequência-alvo, resultando na produção de um bilhão de cópias em poucas horas (ZHU *et al.*, 2020).

Por meio da Portaria SCTIE/MS n.º 78, de 31 de dezembro de 2021, o Ministério da Saúde incorporou ao SUS o teste de biologia molecular qPCR para a detecção qualitativa de marcadores genéticos específicos do *M. leprae*, a fim de auxiliar o diagnóstico de hanseníase. O teste, que utiliza material de biópsia de pele ou de nervos, será utilizado na avaliação de contatos, no nível da Atenção Especializada. A execução da análise laboratorial está sob a responsabilidade dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens) (Brasil, 2022b).

O uso do teste molecular para detecção de M. leprae (qPCR) em biópsia de pele ou nervo, no âmbito do SUS, está aprovado para uso exclusivo na investigação de contatos de casos confirmados de hanseníase (Brasil, 2021b, 2022b)***.***

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE RESISTÊNCIA DO *M. LEPRAE* A ANTIMICROBIANOS

Em 2022, foi incorporado ao SUS um teste laboratorial para detecção de *M. leprae* resistente a antimicrobianos. A técnica é baseada na amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para identificar alterações na sequência-alvo e diferenciar formas selvagens e mutantes, auxiliando no diagnóstico da resistência da micobactéria à rifampicina (gene *rpoB*), ao ofloxacino ou outras fluoroquinolonas (gene *gyrA*) e à dapsona (gene *folP1*) (Brasil, 2021c, 2022c). Uma amostra biológica (biópsia da lesão de pele) deve ser coletada e encaminhada para análise nos Lacens, conforme definição de fluxo local. Ver PCDT da Hanseníase.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HANSENÍASE

A poliquimioterapia (PQT-U) é o esquema de primeira linha para o tratamento farmacológico da hanseníase, recomendado pela OMS desde 1982 e adotado no Brasil como único esquema terapêutico desde o início da década de 1990. Consiste na associação de três antimicrobianos (rifampicina, dapsona e clofazimina), que leva à cura em até 98% dos casos tratados, com baixa taxa de recidiva, estimada internacionalmente em torno de 1% dos casos tratados em um período de cinco a dez anos (Lockwood, 2019). O tempo de tratamento é definido conforme a classificação operacional – paucibacilar (6 meses) ou multibacilar (12 meses).

QUADRO 1 – Esquemas farmacológicos para tratamento de primeira linha, na infecção pelo *M. leprae*, de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional

FAIXA ETÁRIA E PESO CORPORAL	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	
			MB	PB
Pacientes com peso acima de 50 kg	PQT-U Adulto	**Dose mensal supervisionada:** • Rifampicina 600 mg • Clofazimina 300 mg • Dapsona 100 mg **Dose diária autoadministrada:** • Clofazimina 50 mg diariamente • Dapsona 100 mg diariamente	12 meses	6 meses
Crianças ou adultos com peso entre 30 e 50 kg	PQT-U Infantil	**Dose mensal supervisionada:** • Rifampicina 450 mg • Clofazimina 150 mg • Dapsona 50 mg **Dose diária autoadministrada:** • Clofazimina 50 mg em dias alternados • Dapsona 50 mg diariamente	12 meses	6 meses
Crianças com peso abaixo de 30 kg	Adaptação da PQT-U Infantil	**Dose mensal supervisionada:** • Rifampicina 10 mg/kg de peso • Clofazimina 6 mg/kg de peso • Dapsona 2 mg/kg de peso **Dose diária autoadministrada:** • Clofazimina 1 mg/kg de peso/dia • Dapsona 2 mg/kg de peso/dia	12 meses	6 meses

Fonte: *Guideline for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy* (WHO, 2018).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS

O tratamento das reações hansênicas é feito com medicamentos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Durante os episódios reacionais, a PQT-U deve ser mantida se o paciente ainda não houver completado os critérios de alta por cura. Nos casos em que as reações ocorrem após a conclusão da PQT-U, esta não deverá ser reintroduzida, exceto nos casos que cumprirem os critérios para recidiva. Consultar o PCDT da Hanseníase.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA HANSENÍASE

No ano de 2022, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS n.º 67, de 7 de julho de 2022, instituiu no âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (PCDT) (Brasil, 2022c).

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. O PCDT da Hanseníase pode ser acessado em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220818_pcdt_hanseniase.pdf.

Portanto, as condutas de diagnóstico e de tratamento da hanseníase, no âmbito do SUS, devem seguir o estabelecido no PCDT da Hanseníase.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Tem por finalidade a descoberta de casos entre os indivíduos que convivem ou conviveram com o paciente e suas possíveis fontes de infecção. A partir do diagnóstico de um caso de hanseníase, deve ser feita, de imediato, a investigação epidemiológica. As pessoas que vivem com o paciente correm maior risco de serem infectadas e de adoecerem do que a população geral. Estabelecer a rede de contatos e de possíveis demais casos de hanseníase a partir do caso notificado é a principal medida de controle para doença.

A principal porta de entrada do caso suspeito de hanseníase deve se dar pela APS, porta de entrada ao SUS.

OBJETIVOS

- Detectar e tratar precocemente os casos novos, a fim de interromper a cadeia de transmissão e prevenir as incapacidades físicas.
- Examinar e orientar contatos de casos de hanseníase, com enfoque na detecção em fase inicial da doença e na redução das fontes de transmissão.
- Analisar a situação epidemiológica e operacional da hanseníase, de forma sistemática e contínua, com vistas a subsidiar o planejamento e ações para redução da carga da doença.

A vigilância epidemiológica deve ser organizada em todos os níveis de gestão e da RAS, de modo a garantir informações a respeito da distribuição, da magnitude e da carga da doença, nas diversas áreas geográficas. O desenvolvimento da vigilância envolve a coleta, a crítica, o processamento, a análise, a interpretação e a retroalimentação de dados da doença. Isso implica detectar mudanças e padrões na ocorrência, na distribuição e nas tendências de acometimento da doença no território.

A descoberta do caso de hanseníase é feita por meio da detecção ativa (investigação epidemiológica de contatos e exame de coletividade, como inquéritos e campanhas) e passiva (demanda espontânea e encaminhamento).

DEFINIÇÃO DE CASO

Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresente um ou mais dos seguintes sinais cardinais, necessitando de tratamento com PQT-U, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase:

1. Lesão(ões) e/ou áreas(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil.
2. Espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas.
3. Presença do *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele.

NOTIFICAÇÃO

A hanseníase é doença de notificação compulsória em todo o território nacional e de investigação obrigatória. A notificação é obrigatória a todos os profissionais de saúde no exercício da função, conforme disposto nos artigos 7º e 8º da Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975.

Notifica-se apenas o caso confirmado de hanseníase. Cada caso deve ser notificado, na semana epidemiológica de ocorrência do diagnóstico, por meio da Ficha de Notificação/Investigação da Hanseníase do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), que deve ser preenchida por profissionais de saúde no local em que o paciente foi diagnosticado, sejam esses serviços públicos ou privados nos três níveis de atenção à saúde. A notificação deve seguir o fluxo do Sinan estabelecido para cada unidade de saúde, permanecendo uma cópia do documento anexada ao prontuário. O boletim de acompanhamento dos casos deve ser emitido, preenchido e atualizado no Sinan mensalmente.

A ficha de notificação/investigação, o instrutivo de preenchimento, o dicionário de dados e o caderno de análise estão disponíveis em: http://portalsinan.saude.gov.br/hanseniase.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

O modo de entrada "caso novo" corresponde ao caso de hanseníase que nunca recebeu qualquer tratamento específico para a doença.

Por sua vez, "outros reingressos" representam situações em que o paciente recebeu algum tipo de saída, diferente de "cura", a exemplo de abandono, e retorna requerendo tratamento específico para hanseníase.

Recidiva é o indivíduo que apresenta sinais de atividade da doença após alta por cura. Para mais detalhes, consultar o PCDT.

Outras entradas possíveis são transferência do mesmo município (outra unidade), transferência de outro município (mesma unidade federativa – UF), transferência de outro estado, transferência de outro país. Ressalta-se que todo paciente de hanseníase transferido durante o tratamento deve ter sua situação encerrada na unidade que o transfere e notificado pela unidade que o recebe.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Os dados coletados no momento do diagnóstico e da notificação deverão ser registrados, consolidados e analisados pela unidade de saúde e pelas esferas municipal, estadual e federal do sistema de saúde. A partir desses dados, é possível analisar indicadores operacionais e epidemiológicos, importantes para o controle da hanseníase no País. A análise dos dados permitirá também conhecer a distribuição e o perfil dos casos, por sexo, faixa etária e classificação operacional, além de avaliar a tendência da endemia.

Acompanhamento do caso

Informações relativas ao acompanhamento do caso são úteis para a avaliação da efetividade do tratamento e da qualidade da atenção. Por ser a hanseníase uma doença infecciosa crônica, os casos notificados demandam atualização das informações do acompanhamento e seguimento da evolução clínica dos casos notificados pela unidade de saúde, mediante o preenchimento do Boletim de Acompanhamento de casos do Sinan.

O município é responsável por imprimir e enviar mensalmente, às unidades de saúde, o Boletim de Acompanhamento com o nome dos pacientes notificados, para atualização das informações. Após a atualização, as unidades de saúde deverão devolvê-lo à Vigilância Epidemiológica para a digitação no Sinan. As alterações dos casos no Sinan só poderão ser feitas no primeiro nível informatizado.

O Boletim de Acompanhamento de casos deve ser encaminhado pela unidade de saúde, ao final de cada mês, ao nível hierárquico superior, preenchido com as seguintes informações: data do último comparecimento; classificação operacional atual; esquema terapêutico atual; número de doses de PQT-U administradas; número de contatos examinados; e, em caso de encerramento do caso, o tipo de encerramento, a data do encerramento e o grau de incapacidade na alta por cura.

O Boletim de Acompanhamento deverá conter informações relativas ao monitoramento do número de contatos domiciliares registrados e o número de contatos domiciliares examinados, referentes ao primeiro exame realizado, após o diagnóstico do caso notificado. Recomenda-se aproveitar a presença do paciente na unidade de saúde para agendar todos os contatos e orientar a administração da vacina BCG, conforme preconizado no PCDT.

Os pacientes que não comparecerem à dose supervisionada deverão ser visitados nos domicílios em no máximo 30 dias, buscando-se a continuidade do tratamento até a cura. No ato do comparecimento à unidade de saúde, para receber a medicação específica preconizada de modo supervisionado, o paciente deve ser avaliado por um profissional responsável pelo monitoramento clínico e terapêutico, com o objetivo de verificar a evolução clínica da doença e identificar reações hansênicas, efeitos adversos aos medicamentos em uso e possível surgimento de dano neural.

Indicadores de monitoramento do programa

Os indicadores de saúde permitem a comparabilidade entre diferentes áreas ou diferentes momentos, e fornecem subsídios ao planejamento das ações de saúde. Os indicadores para o monitoramento da hanseníase estão classificados em dois grupos, de acordo com o tipo de avaliação a que se destinam:

I. indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase enquanto problema de saúde pública – medem a magnitude ou transcendência do problema de saúde pública. Referem-se, portanto, à situação verificada na população ou no meio ambiente, em um dado momento ou determinado período;

II. indicadores para avaliação da qualidade dos serviços de hanseníase – medem o trabalho realizado, seja em função da qualidade ou da quantidade.

Os indicadores para o monitoramento da hanseníase constam nas *Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública.*

Encerramento de caso

O término da PQT-U (alta por cura) deve ser estabelecido segundo os critérios de regularidade ao tratamento: número de doses e tempo de tratamento, de acordo com cada esquema mencionado anteriormente, sempre com avaliação neurológica simplificada, avaliação do grau de incapacidade física e orientação para os cuidados pós-alta.

A saída por "abandono" deverá ser informada no caso de pacientes com classificação operacional PB que não compareceram ao serviço de saúde por mais de três meses consecutivos, e de pacientes com classificação operacional MB que não compareceram ao serviço de saúde por mais de seis meses consecutivos, a partir da data do último comparecimento, apesar de repetidas tentativas do serviço para o retorno e o seguimento do tratamento. Somente a unidade de saúde responsável pelo acompanhamento do paciente deverá informar no Boletim de Acompanhamento do Sinan o "tipo de saída" por abandono.

Casos que retornam ao mesmo ou a outro serviço de saúde após abandono do tratamento devem ser reexaminados para definição da conduta terapêutica adequada, notificados no Sinan com o modo de entrada "outros reingressos" e registrados no campo "observações" como "reingresso por abandono". Outros encerramentos possíveis são transferência para o mesmo município, para outro município, para outro estado ou para outro país, óbito e erro diagnóstico.

VIGILÂNCIA DOS CONTATOS

São considerados como contatos "toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido, conviva ou tenha convivido com o doente de hanseníase, no âmbito domiciliar, nos últimos cinco anos anteriores ao diagnóstico da doença, podendo ser familiar ou não" (Brasil, 2016).

A investigação de contatos é o método de detecção de casos de hanseníase com a melhor base de evidências. Estudos demonstram que a convivência intradomiciliar é um dos principais fatores de risco associados ao adoecimento, destacando-se o convívio com um caso de hanseníase apresentando alta carga bacilar.

É apontado que o adoecimento por hanseníase em contatos está ligado aos determinantes sociais da doença, à susceptibilidade individual e às fragilidades no acesso às ações de controle da doença. Ressalta-se que os principais determinantes do adoecimento nessa população, são fatores de risco potencialmente modificáveis. Dessa forma, recomenda-se que todos os contatos domiciliares de um caso de hanseníase passem por avaliação, conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (Brasil, 2022a).

Nota: todos os contatos deverão ser identificados a partir do consentimento do caso notificado, buscando estabelecer estratégias de acolhimento e de aconselhamento que permitam abordagem qualificada e ética, e prevenindo situações que potencializem o diagnóstico tardio, o estigma e a discriminação.

VIGILÂNCIA DE CASOS EM MENORES DE 15 ANOS DE IDADE

As unidades de saúde dos municípios, diante de um caso suspeito de hanseníase em menores de 15 anos de idade, devem preencher o Protocolo Complementar de Investigação Diagnóstica de Casos de Hanseníase em Menores de 15 Anos (PCID <15).

Se confirmado o caso, a unidade de saúde deve remeter esse protocolo à Secretaria Municipal de Saúde (SMS), com a Ficha de Notificação/Investigação de Hanseníase, anexando cópia no prontuário. A SMS, mediante a análise do PCID <15 encaminhada pela unidade de saúde, deve avaliar a necessidade de promover a investigação/validação do caso ou de referenciá-lo a serviços com profissionais mais experientes ou à referência regional/estadual, para confirmação do diagnóstico.

Ao identificar o caso no sistema de informação, o Programa Estadual de Hanseníase deve confirmar o preenchimento do PCID <15 pela SMS ou pela Regional de Saúde responsável, ou solicitar cópia do PCID <15, quando necessário, para avaliar a necessidade de confirmação diagnóstica.

Recomendações para a investigação e monitoramento do Grau de Incapacidade Física 2 (GIF 2) em menores de 15 anos:

- O diagnóstico de hanseníase em menores de 15 anos com GIF 2 sinaliza dificuldades na efetividade das ações para a detecção precoce de casos, na qualidade do atendimento nos serviços de saúde e no grau de conscientização da comunidade, sendo considerado um incidente crítico de investigação imediata.
- Todos os casos em menores de 15 anos com GIF 2, notificados no Sinan, deverão ser investigados de forma coordenada pelas Secretarias Municipais de Saúde (SMS), com o apoio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). O monitoramento será realizado pelos três níveis de gestão. A investigação visa confirmar a incapacidade física registrada no momento do diagnóstico; identificar as condições de acesso ao serviço de saúde; conhecer os possíveis motivos para o diagnóstico tardio; descrever o vínculo epidemiológico; examinar os contatos; elaborar e monitorar o plano de cuidados para a incapacidade, a partir da avaliação neurológica simplificada; analisar e corrigir os dados do Sinan; e adotar medidas de vigilância na Atenção Primária.

Para mais informações sobre a investigação, consultar a Nota Técnica n.º 13, "Vigilância dos casos de hanseníase em menores de 15 anos com grau 2 de incapacidade física" (Brasil, 2020).

VIGILÂNCIA DAS RECIDIVAS

Conforme definido pelo PCDT da Hanseníase, a recidiva é caracterizada pelo reaparecimento de lesões cutâneas e/ou neurológicas compatíveis com hanseníase, após cinco anos de tratamento prévio e regular com PQT-U (Brasil, 2022c).

Diante de um caso suspeito de recidiva, a unidade de saúde deve preencher a Ficha de Investigação de Suspeita de Recidiva e encaminhar o caso à unidade de referência mais próxima. Uma vez confirmado o diagnóstico, a unidade de saúde deve remeter a ficha à SMS, com a Ficha de Notificação/Investigação da Hanseníase, anexando cópia no prontuário do paciente. A SES, por meio do Programa Estadual de Hanseníase, ao identificar um caso de recidiva no sistema de informação, deve confirmar o preenchimento da ficha ou solicitar sua cópia à SMS ou à Regional de Saúde responsável, quando necessário, para avaliar a necessidade de confirmação diagnóstica.

A SMS e a SES, mediante a análise dessa ficha, devem avaliar a necessidade de promover a validação do caso ou de referenciá-lo a serviços com profissionais mais experientes, ou referências regionais/estaduais, para confirmação do diagnóstico.

Para monitorar a ocorrência de recidiva, recomenda-se que as gerências estaduais e municipais investiguem mensalmente as entradas por recidiva no Sinan e identifiquem as notificações anteriores do caso para retificar a recidiva.

A notificação de casos de recidiva deverá ser realizada pelo serviço de referência que procedeu à confirmação diagnóstica. Após avaliação, os casos confirmados e sem complicação deverão ser contrarreferenciados para tratamento e acompanhamento na Unidade Básica de Saúde.

Mais informações podem ser obtidas no PCDT e nas Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública.

VIGILÂNCIA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A vigilância da resistência antimicrobiana tem como objetivos detectar e monitorar o surgimento de cepas de *M. leprae* resistentes aos medicamentos que compõem os esquemas farmacológicos, especialmente o de primeira linha (PQT-U); conhecer o perfil clínico e sociodemográfico dos casos de hanseníase resistente; tratar os casos resistentes e realizar a investigação dos contatos de modo a interromper a cadeia de transmissão e; subsidiar o planejamento e a ampliação das ações de detecção e tratamento da resistência antimicrobiana na hanseníase no País.

Os critérios para investigação e tratamento dos casos de resistência antimicrobiana, primária e secundária, são definidos pelo PCDT da Hanseníase (Brasil, 2022c).

A notificação dos pacientes investigados para resistência antimicrobiana deverá ser feita pela unidade de referência que está solicitando a investigação e os resultados laboratoriais, pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens).

Para mais informações, consultar a Nota Técnica n.º 8/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS, de 6 de abril de 2020, sobre a vigilância da resistência antimicrobiana em hanseníase.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVO

Detectar e tratar os casos precocemente.

ESTRATÉGIAS

Considerando a evolução lenta e muitas vezes silenciosa da hanseníase, a busca por casos da doença deve se dar nas unidades de saúde dos municípios, propiciada por consulta clínica para qualquer outro agravo. Deve-se observar a presença de lesões dermatológicas durante o exame físico geral e relatos feitos pelo usuário sobre a presença de áreas com alteração de sensibilidade.

As seguintes ações são estratégicas para a identificação de novos casos:

- Busca sistemática de casos.
- Investigação epidemiológica de contatos.
- Exame de coletividade, com inquéritos e campanhas.
- Exame das pessoas que chegam por demanda espontânea.
- Busca ativa em grupos específicos que enfrentam barreiras de acesso aos serviços de saúde (exemplos: idosos, quilombolas, população de rua, população ribeirinha) ou em locais estratégicos (exemplos: fábricas, escolas e instituições de longa permanência, como prisões, asilos e abrigos).
- Educação em saúde para a comunidade, principalmente em áreas de alta endemia da doença, para que as pessoas procurem os serviços de saúde sempre que apresentarem sinais e sintomas suspeitos.
- Disseminação de informações sobre os sinais e os sintomas da doença: a população deve saber que a hanseníase tem cura mediante tratamento, e estar motivada a buscá-lo nas unidades de saúde do município.
- Organização das unidades de saúde para desenvolver atividades voltadas ao enfrentamento da hanseníase, garantindo o acesso e o acolhimento da população.
- Capacitação dos profissionais de saúde para reconhecer os sinais e os sintomas da doença, ou seja, diagnosticar e tratar os casos de hanseníase, como também realizar demais ações de vigilância e promoção da saúde.
- Oportunizar a presença da pessoa na unidade de saúde para agendar o exame clínico físico de todos os contatos e orientá-los quanto à administração da vacina bacilo Calmette-Guérin (BCG), conforme preconizado.

Garantir tratamento específico

Os medicamentos preconizados pelo PCDT da Hanseníase devem estar disponíveis em todas as unidades básicas de saúde dos municípios, conforme programação da assistência farmacêutica. A alta por cura é dada após a administração e o registro do número de doses preconizado, segundo o esquema terapêutico administrado.

Vacinação BCG (bacilo de Calmette-Guérin)

A aplicação da vacina BCG, para contatos, deve seguir os critérios estabelecidos no PCDT da Hanseníase.

REFERÊNCIAS

ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; FERREIRA, I. N. **Hanseníase**: avanços e desafios. Brasília, DF: NESPROM, 2014. Disponível em: http://nesprom.unb.br/images/e-books/TICs/hanseniaseavancoes.pdf. Acesso em: 8 dez. 2022.

ANANTHARAM, P. *et al*. Undernutrition, food insecurity, and leprosy in North Gondar Zone, Ethiopia: A case-control study to identify infection risk factors associated with poverty. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6, p. 1-11, 2021.

BELOTTI, N. U. *et al*. Laboratory diagnosis of leprosy: Two staining methods from bacilloscopy and rapid ml flow test. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 10, n. 4, p. 393-397, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS n.º 67, de 7 de julho de 2022. Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 1-106, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS n.º 78, de 31 de dezembro de 2021. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de Mycobacterium leprae para diagnóstico de hanseníase, em amostras de biopsia de pele ou de nervos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 955707, 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS n.º 82, de 31 de dezembro de 2021. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o teste qualitativo in vitro, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de Mycobacterium leprae resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 955707, 2022c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS n.º 84, de 31 de dezembro de 2021. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-Mycobacterium leprae para diagnóstico complementar de hanseníase. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 955707, 2022d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-Mycobacterium leprae para diagnóstico complementar de Hanseníase**. Brasília, DF: Conitec, 2021a. (Relatório de Recomendação, n. 689).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Teste de detecção molecular qualitativa do Mycobacterium leprae para o diagnóstico de hanseníase**. Brasília, DF: Conitec, 2021b. (Relatório de Recomendação, n. 690).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Teste qualitativo in vitro, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de Mycobacterium leprae resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos**. Brasília, DF: Conitec, 2021c. (Relatório de Recomendação, n. 688).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota Técnica n.º 13/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS**. Vigilância dos casos de hanseníase em menores de 15 anos com grau 2 de incapacidade física (GIF 2). Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/copy_of_notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-13-2020-cgde-dcci-svs-ms-1/view. Acesso em: 8 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública**. Brasília, DF: MS, 2016. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_._eliminacao_hanseniase_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf. Acesso em: 8 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Estratégia nacional para enfrentamento da hanseníase**. Brasília, DF: MS, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniase.pdf. Acesso em: 8 dez. 2022.

BRENNAN, P. J.; SPENCER, J. S. The Physiology of Mycobacterium leprae Morphology and Cell Wall. **The International Textbook of leprosy**, n. 6, p. 1-51, 2019.

DEPS, P.; COLLIN, S. M. Mycobacterium lepromatosis as a Second Agent of Hansen's Disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1-7, Sept. 2021.

DOUGLAS, J. T. *et al*. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 11, n. 5, p. 897-900, 2004.

FARACO, J. Bacillos de Hansen e cortes de parafina. Methodo complementar para a pesquiza de lacillos de Hansen em cortes de material incluído em parafina. **Revista Brasileira de Leprologia**, v. 6, n. 2, p. 177-180, 1938.

GILLIATT, R. W. Electrophysiology of peripheral neuropathies--an overview. **Muscle Nerve**, v. 5, n. 9S, p. S108-S116, 1982.

GURUNG, P. *et al*. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 11, p. 1315-1327, 2019.

HUNGRIA, E. M. *et al*. Seroreactivity to new Mycobacterium leprae protein antigens in different leprosy-endemic regions in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 104-111, 2012. Suppl. 1.

JAIN, S. *et al*. High-resolution sonography: A new technique to detect nerve damage in leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 8, p. 1-7, 2009.

KERR-PONTES, L. R. S. *et al*. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: Results of a case-control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994-1000, 2006.

KUMAR, N. *et al*. Comprehensive electrophysiology in leprous neuropathy - Is there a clinico-electrophysiological dissociation? **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 8, p. 2747-2755, 2016.

LOCKWOOD, D. N. J. Treatment of Leprosy Treatment. *In*: THE INTERNATIONAL Textbook of Leprosy. [*S. l: s. n.*], 2019. p. 1-17.

LUGÃO, H. B. *et al*. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 11, p. 1-14, 2016.

MAYMONE, M. B. C. *et al*. Leprosy: Treatment and management of complications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 17-30, 2020.

MOURA, R. S. de *et al*. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 11-18, 2008. Suppl. 2.

NASCIMENTO, A. C. M. do *et al*. Leprosy Relapse: A Retrospective Study on Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects at a Brazilian Referral Center. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 118, p. 44-51, 2022

OKTARIA, S. *et al*. Dietary diversity and poverty as risk factors for leprosy in Indonesia: A case-control study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. 1-15, 2018.

OPROMOLLA, D. V. A. O. **Atlas de Hanseníase**. Bauru, SP: Instituto Lauro de Souza Lima, 2002.

PENNA, G. *et al*. Reações Hansênicas. *In*: TALHARI, S. *et al*. **Hanseníase**. 5. ed. Rio de Janeiro: DiLivros, 2014. 217 p.

PESCARINI, J. M. *et al*. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 7, p. 1-20, 2018.

RADA, E. *et al*. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 90-94, 2012. Suppl. 1.

ROBERTS, C. The Bioarchaeology of Leprosy: Learning from the Past. **International Textbook of Leprosy**, n. 6, p. 1-26, 2018.

SCOLLARD, D. M. Pathogenesis and Pathology of Leprosy. *In*: THE INTERNATIONAL Textbook of Leprosy. **Pathological Features of Leprosyn**. 2017. p. 1-26. Figura 1.

TALHARI, S.; PENNA, G. O.; GONÇALVES, H. O. M. Manifestações neurológicas e diagnóstico diferencial. *In*: TALHARI, S.; PENNA, G. O.; GONÇALVES, H. O. M. **Hanseníase**. 5. ed. Rio de Janeiro: [*s. n.*], 2014.

URA, S.; BARRETO, J. A. Papel da Biópsia Cutânea no Diagnóstico de Hanseníase. **Educação continuada em hanseníase**, v. 29, n. 2, p. 141-144, 2004.

VENGALIL, S. *et al*. Appropriately selected nerve in suspected leprous neuropathy yields high positive results for Mycobacterium leprae DNA by polymerase chain reaction method. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 1, p. 209-213, 2020.

WADE, H. W. Demonstration of acid-fast bacilli in tissue sections. **The American Journal of Pathology**, v. 28, n. 1, p. 157-170, 1952.

WAGENAAR, I. *et al*. Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Leprosy Strategy 2016-2020**: Accelerating towards a leprosy-free world. [*S. l.*]: WHO, 2020. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824. Acesso em: 1 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy**. [*S. l.*]: WHO, 2018. p. 87, v. 1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy (Hansen's disease)**. [*S. l.*]: WHO, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy/Hansen disease**: management of reactions and prevention of disabilities. [*S. l.*]: WHO, 2020. 72 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy**. [Geneva]: WHO, 1988. (WHO technical report series, n. 968).

ZHU, H. *et al*. PCR past, present and future. **BioTechniques**, v. 69, n. 4, p. 317-325, 2020.

TUBERCULOSE

CID-10: A15 a A19; J65; K93.0; M49.0; M90.0; N74.0; N74.1; O98.0; P37.0

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e sistemas.

AGENTE ETIOLÓGICO

A tuberculose (TB) pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canetti, M. microti, M. pinnipedi* e *M. caprae*. Entretanto, do ponto de vista de saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*.

RESERVATÓRIO

O principal reservatório é o ser humano. Outros possíveis reservatórios são gado bovino, primatas e outros mamíferos.

MODO DE TRANSMISSÃO

A TB é uma doença de transmissão aérea: ocorre a partir da inalação de aerossóis oriundos das vias aéreas, expelidos pela tosse, pelo espirro ou pela fala de pessoas com TB pulmonar ou laríngea. Somente pessoas com essas formas de TB ativa transmitem a doença.

Os bacilos que se depositam em roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersam em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão da doença.

PERÍODO DE LATÊNCIA

Em situações metabolicamente desfavoráveis ao *M. tuberculosis* – como diminuição da pO2, pH baixo no órgão em que o bacilo está alojado ou durante a ação de medicamentos para o tratamento da TB –, o *M. tuberculosis* pode entrar em estado de latência, multiplicando-se muito lentamente durante dias ou até mesmo anos (Farga; Caminero, 2011; Kritski; Melo, 2007).

Embora o risco de adoecimento seja maior nos primeiros dois anos após a primoinfecção, uma vez infectada, com imunidade variável, a pessoa pode adoecer em qualquer momento da sua vida.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissão pode ocorrer enquanto a pessoa estiver eliminando bacilos. Esse período de eliminação do bacilo pode ser identificado pela positivação do exame de baciloscopia ou do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), em diagnóstico de casos novos, e pela positivação da baciloscopia de escarro de controle, em casos de acompanhamento do tratamento da TB e em situações de retratamento.

Com o início do esquema terapêutico adequado, a transmissão tende a diminuir gradativamente e, em geral, após 15 dias de tratamento, encontra-se muito reduzida. Na grande maioria das situações, já não ocorre transmissibilidade nessa fase do tratamento. Dessa forma, a importância de realizar baciloscopia de escarro de controle se dá não somente para confirmação da eficácia do esquema terapêutico, mas também para a avaliação de risco para os contatos.

Crianças menores de 10 anos com TB pulmonar geralmente têm baciloscopia negativa e, por isso, costumam ter pouca participação na transmissão da doença. As formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença (Conde; Souza, 2009; Farga; Caminero, 2011; Kritski; Melo, 2007; Sant'anna *et al.*, 2006; OMS, 2014).

SUSCETIBILIDADE, IMUNIDADE E VULNERABILIDADE

A suscetibilidade à infecção é praticamente universal, no entanto a maioria das pessoas infectadas resiste ao adoecimento após a primoinfecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Os bacilos ficam encapsulados, em estado latente, em pequenos focos quiescentes que não progridem, nem provocam o adoecimento. Essa é a infecção latente pelo *M. tuberculosis*, também conhecida como infecção latente da tuberculose (ILTB), que pode ser identificada, na maioria das vezes, pela prova tuberculínica (PT) e pelo teste de liberação de interferon-gama (IGRA) (Brasil, 2018a).

Em torno de 5% das pessoas infectadas não conseguem impedir a multiplicação inicial do bacilo e adoecem na sequência da infecção, trata-se da primoinfecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nessa fase, adoecem posteriormente (TB pós-primária ou secundária), por reativação dos bacilos (reativação endógena) ou por exposição à nova fonte de infecção (reinfecção exógena) (Farga; Caminero, 2011; Brasil, 2018a).

A probabilidade de uma pessoa com a ILTB desenvolver a TB ativa depende de múltiplos fatores relacionados ao bacilo (virulência e patogenia) e ao ambiente (proximidade, circulação de ar e tempo de permanência no mesmo ambiente que a pessoa (fonte). A competência imunológica do hospedeiro tem muita importância nesse processo. Há maior risco de adoecimento em pessoas com comprometimento imunológico e doenças imunossupressoras, especialmente as infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ou aquelas recebendo tratamentos imunossupressores, além de menores de 2 anos de idade ou maiores de 60 anos de idade, e, ainda, pessoas desnutridas (Brasil, 2013b; Brasil, 2018a). Ademais, há que se considerar os fatores de determinação social da doença.

O adoecimento por TB não confere imunidade contra novas infecções nem recidivas da doença. A reinfecção pode ocorrer se a pessoa tiver uma nova exposição, sendo mais comum em áreas onde a prevalência da doença é alta. A vacina disponível, bacilo de Calmette-Guérin (BCG), não previne o adoecimento pela forma pulmonar, mas evita o desenvolvimento das formas mais graves da doença (TB miliar e meníngea) em menores de 5 anos de idade (Brasil, 2019b; WHO, 2014).

Alguns grupos populacionais, devido às suas condições biológicas e de vida, apresentam maior vulnerabilidade para adoecer por TB (Quadro 1).

QUADRO 1 – Risco de adoecimento por tuberculose nas populações vulneráveis em comparação ao risco da população geral

POPULAÇÕES VULNERÁVEIS	RISCO DE ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE
Indígenas[a]	3 vezes maior
Pessoas privadas de liberdade[b]	26 vezes maior
Pessoas vivendo com o HIV/aids[c]	20 vezes maior
Pessoas em situação de rua[d]	54 vezes maior

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Sinan/MS e IBGE (2021); [b] Sinan/MS, IBGE e Infopen (2021); [c] Sinan/MS, IBGE e DCCI (2021); [d] TBweb, SP, 2015, e Pessoa em Situação de Rua: Censo São Paulo, capital (2015).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma pulmonar da TB, além de mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a principal responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença.

Entretanto, não raramente, a TB manifesta-se sob diferentes apresentações clínicas, que podem estar relacionadas com idade, imunodepressão e órgão acometido. Sendo assim, além da tosse, outros sinais e sintomas devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (Brasil, 2019b).

TUBERCULOSE PULMONAR

Em adolescentes e adultos jovens, o principal sintoma é a tosse. A pessoa que apresenta tosse com duração de três semanas ou mais, acompanhada ou não de outros sinais e sintomas sugestivos de TB (febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e cansaço), deve ser investigada para a TB por meio de exames bacteriológicos (Brasil, 2019b; Farga; Caminero, 2011).

A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo condição normal. Pessoas em bom estado geral e sem perda do apetite também podem ter TB pulmonar (Conde; Souza, 2009; Farga; Caminero, 2011).

Em crianças menores de 10 anos, a forma pulmonar costuma ser negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões. Crianças, em geral, não são capazes de expectorar. O achado clínico que se destaca na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, por 15 dias ou mais, e frequentemente vespertina. São comuns irritabilidade, tosse, inapetência, perda de peso e sudorese noturna, às vezes profusas. A hemoptise é rara. Na suspeita de TB deve-se procurar a tríade clássica: redução do apetite, perda de peso e tosse crônica (Hertting; Shingadia, 2014). É importante valorizar a anamnese dirigida quando se suspeita de TB em uma criança. Quanto mais jovem a criança, mais valioso é procurar saber se convive com algum adulto com TB. É mandatório o exame de todos os contatos do adulto com TB (WHO, 2021).

Pela variedade de suas manifestações clínicas, recomenda-se que o diagnóstico de TB pulmonar, em crianças e em adolescentes, com baciloscopia negativa ou Teste Rápido Molecular para tuberculose (TRM-TB) não detectado, seja realizado com base em um sistema de escores, conforme apresentado no Quadro 2.

QUADRO 2 – Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa ou teste rápido molecular para tuberculose não detectado

<table>
<tr><th colspan="2">QUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO</th><th>CONTATO DE ADULTO COM TUBERCULOSE</th><th>PROVA TUBERCULÍNICA OU IGRA</th><th>ESTADO NUTRICIONAL</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese por duas semanas ou mais
15 pontos</td><td rowspan="2">Adenomegalia hilar ou padrão miliar
e/ou
Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por duas semanas ou mais
e/ou
Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por duas semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns
15 pontos</td><td rowspan="2">Próximo, nos últimos dois anos
10 pontos</td><td>PT entre 5 mm a 9 mm
5 pontos</td><td rowspan="2">Desnutrição grave (peso < percentil 0,1 ou < escore-z -3)
5 pontos</td></tr>
<tr><td>PT ≥10 mm ou IGRA reagente/ indeterminado
10 pontos</td></tr>
<tr><td>Assintomático ou com sintomas há menos de duas semanas
0 ponto</td><td>Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de duas semanas
5 pontos</td><td rowspan="2">Ocasional ou negativo
0 ponto</td><td rowspan="2">PT <5 mm
0 ponto</td><td rowspan="2">Peso ≥ percentil 0,1 ou ≥ escore-z -3
0 ponto</td></tr>
<tr><td>Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos
- 10 pontos</td><td>Radiografia normal
- 5 pontos</td></tr>
<tr><td colspan="5">Interpretação:
• Somatório de pontos ≥40 (diagnóstico muito provável): recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose.
• Somatório de pontos de 30 a 35 (diagnóstico possível): indicativo de tuberculose; orienta-se iniciar o tratamento a critério médico.
• Somatório de pontos ≤25 (diagnóstico pouco provável): prosseguir com a investigação na criança. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares, podendo ser empregados métodos complementares de diagnóstico, como baciloscopias e cultura de escarro induzido ou de lavado gástrico, broncoscopia, histopatológico de punções e outros exames de métodos rápidos.</td></tr>
</table>

Fonte: Brasil, 2019b.

PT: prova tuberculínica; Igra: teste de liberação de interferon-gama.

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

A TB extrapulmonar tem sinais e sintomas dependentes dos órgãos e sistemas acometidos. Formas frequentes são: pleural e/ou empiema pleural tuberculoso, ganglionar periférica, meningoencefálica, miliar, laríngea, pericárdica, óssea, renal, ocular e peritoneal. Sua ocorrência aumenta em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), especialmente entre aquelas com imunocomprometimento. É frequente a associação da TB extrapulmonar à pulmonar. Por isso, quando diagnosticada TB extrapulmonar, deve-se sempre investigar para TB pulmonar.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE PELO *M. TUBERCULOSIS* (ILTB)

A prova tuberculínica e a detecção de interferon-gama, por meio do IGRA, são os métodos utilizados para diagnóstico de ILTB.

PROVA TUBERCULÍNICA

A prova tuberculínica é utilizada para diagnóstico da ILTB e pode auxiliar no diagnóstico da TB ativa em crianças. O teste consiste na inoculação de um derivado proteico purificado (PPD) do *M. tuberculosis*, e tem a finalidade de medir a resposta imune celular a esses antígenos.

No Brasil, a tuberculina usada é o PPD RT-23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL, que contém 2 UT (unidades de tuberculina). A leitura deve ser realizada de 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendida para 96 horas. Na leitura, deve-se medir o maior diâmetro transverso da enduração palpável, com régua milimetrada transparente, e registrar o resultado em milímetros.

DOSAGEM SANGUÍNEA DE INTERFERON-GAMA (IGRA)

Os Igras foram desenvolvidos como alternativa diagnóstica para detecção da ILTB. Tais ensaios se baseiam na premissa de que as células anteriormente sensibilizadas com os antígenos da TB produzem altos níveis de interferon-gama. O aperfeiçoamento desses testes ocorreu devido à identificação de segmentos genômicos do *M. tuberculosis* que estão ausentes nas cepas do BCG e na maioria das micobactérias ambientais, sendo, portanto, específicos do *M. tuberculosis*. Os Igras têm demonstrado diversas vantagens sobre a PT. Entre elas, destaca-se o fato de não serem influenciados pela vacinação prévia com BCG e de serem menos influenciados por infecção prévia por micobactérias não tuberculosas (MNT), o que confere elevada especificidade diagnóstica. Atualmente o Igra está incorporado no SUS para rastreio da ILTB em PVHA com CD4 >350 células/mm^3, crianças contato de TB ativa ≥2 anos e <10 anos de idade e pessoas candidatas a transplante de células-tronco.

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE ATIVA

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico pode ser considerado na impossibilidade de se comprovar a suspeita por meio de exames bacteriológicos (baciloscopia, TRM-TB e cultura). Nesses casos, deve ser associado ao resultado de outros exames complementares (de imagem e histológicos).

Diagnóstico laboratorial

A baciloscopia, o TRM-TB e a cultura são exames bacteriológicos para confirmação da TB ativa. No diagnóstico da TB ativa, a identificação de resistência aos antimicrobianos é uma ação importante. O TRM-TB é o método que identifica de forma precoce a resistência à rifampicina, e a detecção de resistências aos demais medicamentos utilizados no tratamento da doença é realizada pelo teste de sensibilidade (TS) por método fenotípico ou genotípico.

EXAMES BACTERIOLÓGICOS

BACILOSCOPIA

A baciloscopia do escarro permite detectar a maioria dos casos pulmonares de TB e, além disso, é recomendada a realização de cultura para todos os casos, independentemente do resultado. A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) está indicada para: pessoa com sintomas respiratórios; pessoa com suspeita clínica ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse; acompanhamento do tratamento e confirmação da cura em casos pulmonares.

A baciloscopia de escarro para diagnóstico deve ser realizada em duas amostras:

- Uma coletada na primeira consulta ou visita domiciliar (na identificação da pessoa com sintomas respiratórios).
- Outra coletada na manhã do dia seguinte, de preferência ao despertar, independentemente do resultado da primeira amostra.

Nos casos em que houver indícios clínicos e radiológicos de TB e as duas baciloscopias apresentarem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais, conforme avaliação clínica individual. Nessas situações, é importante a avaliação em uma referência secundária de TB.

Outros espécimes clínicos podem ser utilizados para a investigação do *M. tuberculosis*, como urina, secreção purulenta de lesões sugestivas, lavados gástrico e brônquico, escarro induzido, materiais de biópsia e de ressecção. Nesses materiais, a sensibilidade da baciloscopia é bem menor do que no escarro e, por isso, a cultura nessas amostras é obrigatória.

A baciloscopia de diagnóstico positiva e o quadro clínico compatível com TB autorizam o início do tratamento da doença, que deve ser confirmado por meio da realização de cultura para identificação da espécie e do teste de sensibilidade.

A baciloscopia de controle deve ser realizada mensalmente durante o acompanhamento do tratamento em todos os casos de TB pulmonar, para verificação da eficácia do tratamento.

A baciloscopia de outros materiais biológicos pode ser realizada para os casos de suspeita clínica de TB extrapulmonar, embora, nesses casos, a preferência deva ser dada para a realização de cultura com teste de TS, quando houver limitação da quantidade da amostra coletada.

TESTE RÁPIDO MOLECULAR PARA TUBERCULOSE (TRM-TB)

O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. A PCR identifica fragmentos de material genético de microrganismos vivos ou mortos e, por isso, não está indicada para o acompanhamento do tratamento (Anvisa, 2011). Para esse fim, devem ser realizadas baciloscopias mensais de controle.

O TRM-TB está indicado para o diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar, em adultos e crianças, e para a triagem de resistência à rifampicina nos casos de retratamento, falência ao tratamento da TB ou suspeita de resistência.

Para realizar o diagnóstico de TB em crianças que não expectoram, ou em caso de exames bacteriológicos negativos, utiliza-se o escore clínico contemplado no Quadro 2. Ou seja, nessa população, o resultado negativo não exclui TB.

Além de amostras de escarro, escarro induzido, lavado broncoalveolar e lavado gástrico, o TRM-TB poderá ser utilizado para amostras extrapulmonares de líquor, gânglios linfáticos, outros tecidos, líquidos sinovial, peritoneal, pericárdico e pleural e também em urina. Em tais casos, deve ser realizado em condições adequadas de biossegurança para a manipulação desses materiais (ver resultados no Quadro 3).

Vale ressaltar que, nos casos de amostras paucibacilares, como em PVHA, crianças menores de 10 anos de idade e TB extrapulmonar, o resultado "MTB detectado" confirma TB, porém, quando o resultado for "MTB não detectado", o resultado não exclui a TB ativa, devendo-se manter a investigação com realização do exame de cultura para micobactérias.

Por sua vez, quando o resultado for "MTB detectado (traços)", a quantidade de material genético é mínima, por isso a resistência à rifampicina não é avaliada, fornecendo um resultado indeterminado para resistência. Nessas situações, deve-se considerar positivo para TB somente quando PVHA, crianças e TB extrapulmonar e tratar como TB sensível, dado que o Brasil é um país de baixa carga para TB resistente, salvo em situação de contato com TB multidrogarresistente conhecida, que deverá ser avaliado individualmente.

Na suspeita de resistência ou falência clínica, o TRM-TB pode ser realizado em qualquer momento do tratamento para agilizar o diagnóstico da resistência à rifampicina. Caso seja detectada resistência à rifampicina, nessas indicações e nos casos de retratamento, não há necessidade de repetir o teste.

QUADRO 3 – Resultados do teste rápido molecular para tuberculose[a] por tipo de população investigada

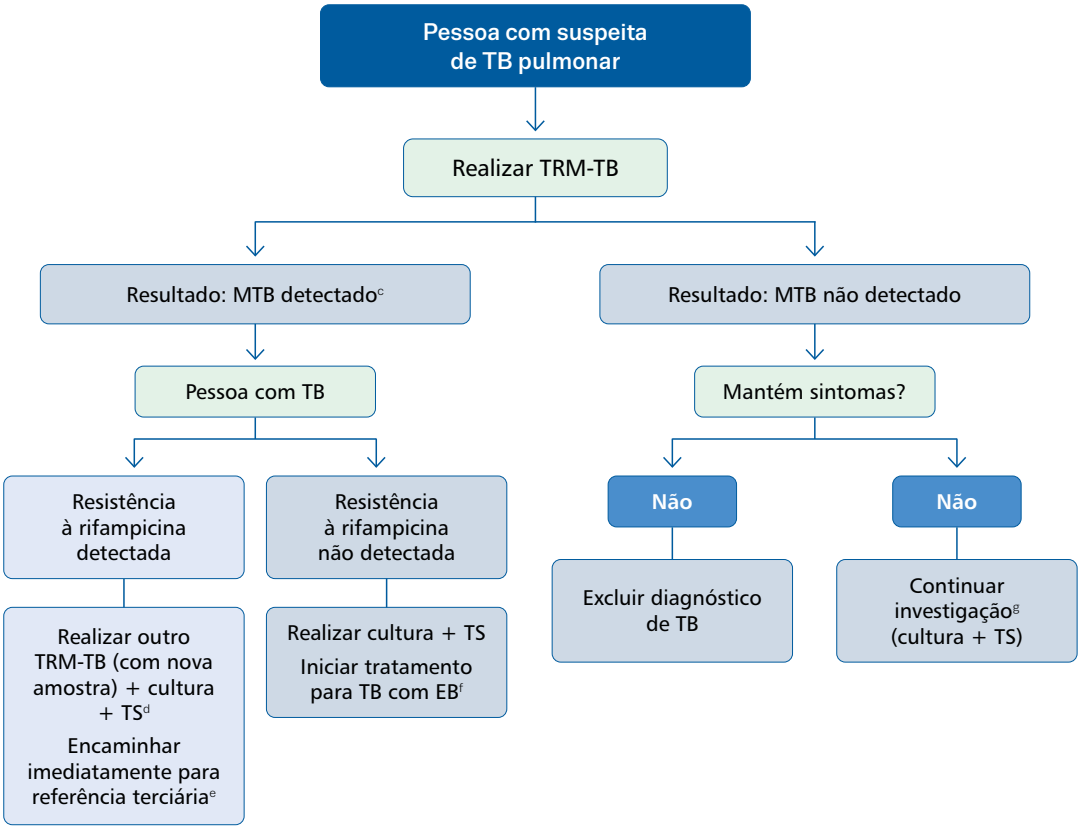
POPULAÇÃO	RESULTADO	INTERPRETAÇÃO
População geral, profissionais de saúde, população privada de liberdade, população em situação de rua, população indígena e contatos de tuberculose drogarresistente	MTB não detectado	Negativo
	MTB detectado (traços), resistência à rifampicina não avaliada	Inconclusivo
	MTB detectado, resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para TB, resistência à rifampicina inconclusiva
	MTB detectado, resistência à rifampicina não detectada	Positivo para TB, sem resistência à rifampicina
	MTB detectado, resistência à rifampicina detectada	Positivo para TB, com resistência à rifampicina
	Sem resultado/inválido/erro	Inconclusivo (repetir o teste)
Pessoas vivendo com HIV/aids, crianças (<10 anos) e pessoas com suspeita de TB extrapulmonar	MTB não detectado	Inconclusivo (continuar a investigação e aguardar resultado da cultura)
	MTB detectado (traços), resistência à rifampicina não avaliada	Positivo para TB, resistência à rifampicina não avaliada
	MTB detectado, resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para TB, resistência à rifampicina inconclusiva
	MTB detectado, resistência à rifampicina não detectada	Positivo para TB, sem resistência à rifampicina
	MTB detectado, resistência à rifampicina detectada	Positivo para TB, com resistência à rifampicina
	MTB detectado, resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para TB, resistência à rifampicina inconclusiva

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Resultados referentes à utilização do cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra. MTB: *Mycobaterium tuberculosis*; TB: tuberculose.

O TRM-TB para diagnóstico de TB ativa deve seguir os algoritmos específicos, dependendo da população (Figuras 1 e 2) e do histórico de tratamento da TB (Figura 3).

FIGURA 1 – Algoritmo para o diagnóstico de casos novos[a] de tuberculose pulmonar e laríngea, em adultos e adolescentes, baseado no teste rápido molecular para tuberculose[b]



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Casos novos na população geral, em profissionais de saúde, em população privada de liberdade, em população em situação de rua, em população indígena e em contatos de tuberculose drogarresistente.

[b] TRM-TB realizado no cartucho Xpert MTB/RIF Ultra.

[c] MTB detectado, exceto traços. Para essa população específica, o resultado traços não é confirmatório de tuberculose, devendo-se manter a investigação, conforme avaliação clínica.

[d] TS: teste de sensibilidade aos fármacos por método fenotípico ou genotípico.

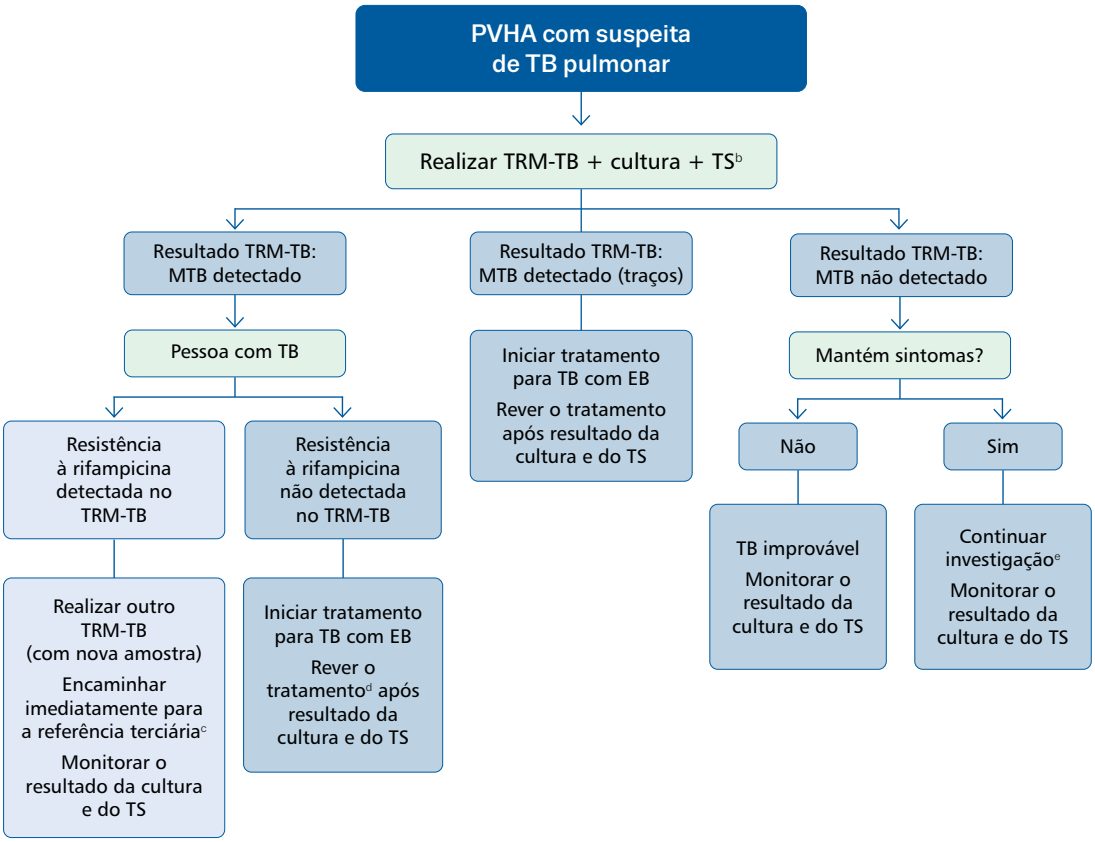
[e] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. A pessoa deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

[f] Iniciar o tratamento com esquema básico: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

[g] Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

EB: esquema básico; MTB: *Mycobaterium tuberculosis*; TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade.

FIGURA 2 – Algoritmo para o diagnóstico de casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes que vivem com HIV, baseado no teste rápido molecular para tuberculose[a]



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] TRM-TB realizado no cartucho Xpert MTB/RIF Ultra.

[b] TS: teste de sensibilidade aos fármacos por método fenotípico ou genotípico.

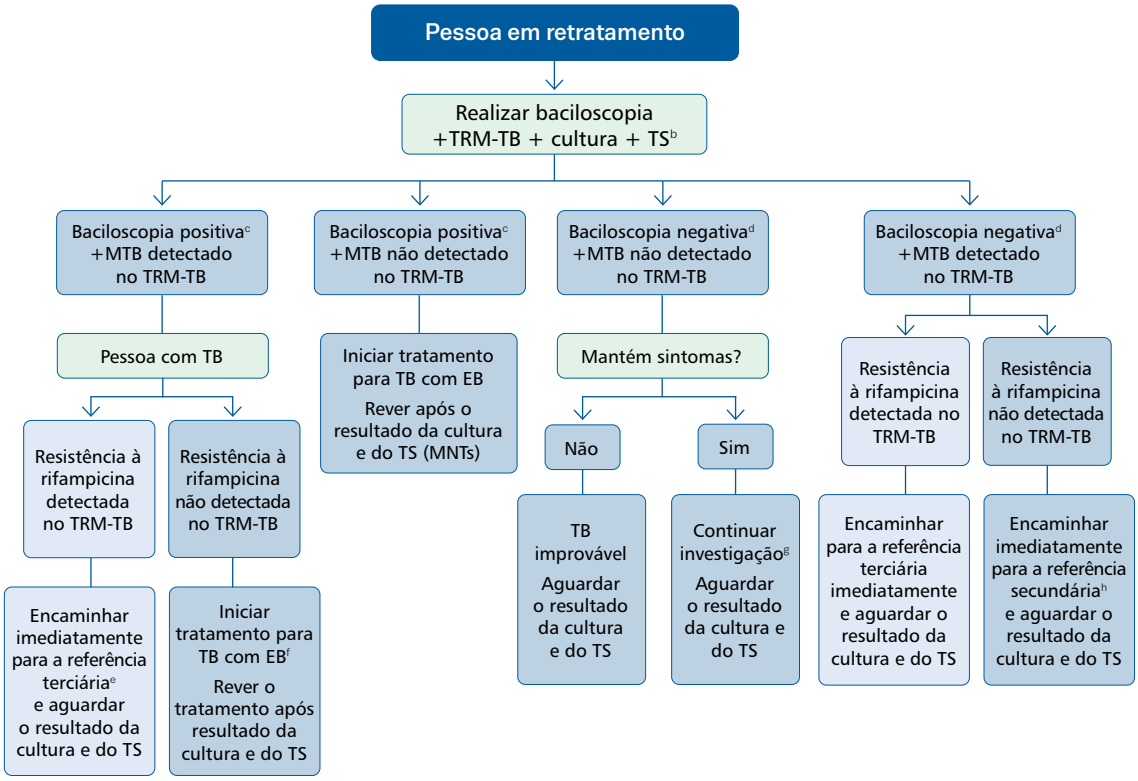
[c] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. A pessoa deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

[d] Iniciar o tratamento com esquema básico: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

[e] Continuar a investigação: investigar também micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

EB: esquema básico; MTB: *Mycobaterium tuberculosis*; PVHA: pessoa vivendo com o HIV/aids; TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade.

FIGURA 3 – Algoritmo para avaliação da resistência nos casos de retratamento de tuberculose, baseado no teste rápido molecular para tuberculose[a]



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] TRM-TB realizado no cartucho Xpert MTB/RIF Ultra.

[b] TS: teste de sensibilidade aos fármacos por método fenotípico ou genotípico.

[c] Baciloscopia positiva: pelo menos uma baciloscopia positiva, das duas realizadas.

[d] Baciloscopia negativa: duas baciloscopias negativas.

[e] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. A pessoa deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

[f] Iniciar o tratamento com esquema básico: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

[g] Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

[h] Referência secundária: ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. A pessoa deve chegar à referência imediatamente. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura, a identificação e o TS deverão ser encaminhados ao serviço de referência.

EB: esquema básico; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; MNTs: micobactérias não tuberculosas.

Observação: as pessoas em retratamento têm alto risco de resistência, por isso um TRM-TB com MTB detectado e resistência à rifampicina detectada indicam TB ativa com resistência à rifampicina, e deve ser avaliado na referência terciária. Não há necessidade de repetição do teste.

CULTURA PARA MICOBACTÉRIA COM IDENTIFICAÇÃO DE ESPÉCIE

É um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura de escarro pode aumentar em até 20% o diagnóstico bacteriológico da doença.

Os meios mais comumente utilizados são os sólidos à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh (menor custo, menor contaminação, porém com maior tempo para o crescimento bacteriano – 14 a 30 dias, podendo se estender por até 60 dias) ou meios líquidos (com sistemas automatizados, menor tempo para o crescimento bacteriano – 5 a 12 dias, podendo se estender por até 42 dias). A identificação da espécie é feita por métodos fenotípicos ou moleculares.

Observação: a rede de diagnóstico laboratorial da TB conta com a oferta de baciloscopia, TRM-TB, cultura e TS, e segue as recomendações do Ministério da Saúde, descritas a seguir para cada cenário.

Locais com acesso ao TRM-TB

Todo caso suspeito de TB deve ter uma amostra de escarro coletada para realização do TRM-TB.

Para os casos novos de TB em PVHA, crianças e pessoas com suspeita de TB extrapulmonar, a cultura e o TS devem ser realizados, independentemente do resultado do TRM-TB. Nos demais casos, a cultura e o TS devem ser realizados somente nos casos em que o resultado do TRM-TB for positivo.

Nos casos em que o TRM-TB for negativo, mas o quadro clínico for persistente, devem ser solicitados a cultura e o TS.

Nas Figuras 1 e 2, são encontrados os resultados do TRM-TB e os encaminhamentos para realização de cultura e TS para os casos novos de TB.

Nos casos de retratamento, o TRM-TB poderá ser realizado para identificação da resistência à rifampicina, mas o diagnóstico da TB deverá ser feito pela baciloscopia e/ou cultura, sendo o TS realizado para todas as culturas que apresentarem crescimento. Na Figura 3, encontram-se os resultados da baciloscopia, do TRM-TB e os encaminhamentos para realização de cultura com TS para os casos de retratamento da TB.

O TRM-TB não identifica MNT. Em caso de suspeita, deve-se solicitar cultura com identificação de espécie e TS no processo de investigação diagnóstica.

Locais sem acesso ao TRM-TB

Nos locais onde não há a disponibilidade do TRM-TB, a triagem para o diagnóstico da TB deve ser realizada por meio da baciloscopia, sendo necessária a coleta de duas amostras de escarro.

Além disso, a cultura deverá ser realizada para todos os suspeitos, independentemente do resultado da baciloscopia. A cultura deve ser realizada em meio sólido ou líquido, assim como o TS, a depender da disponibilidade do local. Deve-se realizar cultura com TS em todos os casos de retratamento, em casos com baciloscopia positiva no segundo mês de tratamento e naqueles com suspeita de falência.

Ressalta-se a importância da avaliação clínica em todos os casos suspeitos de TB, seja pulmonar ou extrapulmonar, uma vez que a definição do diagnóstico de TB deve ocorrer com base na associação do diagnóstico clínico ao laboratorial.

Na disponibilidade de oferta de exame de cultura em meio líquido, esta deve ser priorizada.

Teste de sensibilidade

É o exame laboratorial efetuado para detectar a resistência dos isolados de *M. tuberculosis* aos medicamentos utilizados no tratamento da TB. Inicialmente, é realizado para os medicamentos do tratamento de primeira linha.

Quando alguma resistência for detectada, a amostra deverá ser encaminhada ao Laboratório Regional para a realização do TS às drogas de segunda linha. Os métodos fenotípicos utilizados para a realização do TS nos laboratórios nacionais são o método das proporções, que utiliza meio sólido, com resultado em até 42 dias de incubação, e os métodos que utilizam meio líquido, com resultado disponível entre 5 e 13 dias.

No caso de TS por método genotípico, a metodologia disponível no SUS é o teste de hibridação com sonda em linha (LPA – do inglês *Line Probre Assay*), que identifica bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e é capaz de detectar simultaneamente mutações que predizem resistência à rifampicina, isoniazida e etionamida (LPA 1ª linha) e às fluoroquinolonas e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (LPA 2ª linha).

Observação: todos os exames (baciloscopia, TRM-TB e cultura) deverão ser realizados, preferencialmente, na mesma amostra de escarro. Caso o volume seja insuficiente, deve-se coletar uma segunda amostra. Não é recomendado o descarte indiscriminado de amostras, sendo atribuições do laboratório a avaliação e o processamento.

OUTROS EXAMES

HISTOPATOLOGIA

É um método empregado na investigação das formas pulmonares e extrapulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa (como na TB miliar), ou em indivíduos imunossuprimidos. No material colhido, além de baciloscopia/TRM-TB e cultura, será feito o exame histopatológico para verificar se há processo inflamatório granulomatoso (granuloma com necrose de caseificação), que, embora não confirmatório, é compatível com TB.

ADENOSINA DE AMINASE

O aumento da atividade da adenosina deaminase (ADA) no líquido pleural, principalmente associado a outras evidências clínicas, é indicativo de TB pleural.

Em outras amostras de exsudato, como líquido pericárdico, sinovial, ascítico e no líquor, esse exame apresenta pouca sensibilidade, e não há evidências suficientes sobre a sua utilização (Burgess; Swanepoel; Taljaard, 2001; Kataria; Khurshid, 2001; Sharma *et al*., 2001).

LF-LAM

É um teste imunocromatográfico rápido para detecção do antígeno lipoarabinomanano (LAM), um componente da parede celular das micobactérias que, durante a infecção da TB ativa, pode soltar-se da parede celular da bactéria e ser filtrado pelos rins, sendo detectado na urina do indivíduo infectado por *Mycobaterium tuberculosis*. Os níveis de LAM na urina são elevados em pessoas com coinfecção TB-HIV e aumentam à medida que a contagem de CD4 diminui.

O teste está indicado para triagem da TB em PVHA não internadas com CD4 <100 cél./mm^3, ou internadas com CD4 <200 cél./mm^3, independentemente de sintomas. Também auxilia no diagnóstico da TB em PVHA, independentemente da contagem de CD4, quando houver sinais e/ou sintomas de TB pulmonar ou extrapulmonar ou quando estejam severamente/gravemente doentes.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Radiografia de tórax

Deve ser solicitada para toda pessoa com suspeita clínica de TB pulmonar. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou anterior, no entanto não existe nenhuma imagem radiológica patognomônica de TB. Dessa forma, sempre devem ser realizados exames laboratoriais comprobatórios.

A principal função do exame radiológico é excluir outra doença pulmonar associada e avaliar a extensão do acometimento e sua evolução radiológica, sobretudo nas pessoas que não respondem aos medicamentos para o tratamento da TB.

As lesões sugestivas de TB em radiografias de tórax localizam-se, em geral, nas partes altas e dorsais dos pulmões, particularmente no pulmão direito ou em ambos, e podem apresentar-se como opacidades, infiltrados, nódulos, cavidades, fibroses, retrações, calcificações, linfadenomegalia e aspecto miliar. Em casos raros, mesmo existindo a doença, é possível que a radiografia não apresente alterações. Essa última possibilidade é mais frequente em PVHA com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm.

Outros exames de imagem

Broncoscopia com biópsia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética podem ser solicitadas, como auxiliares diagnósticos, a critério médico, nos casos em que há suspeita de TB sem confirmação laboratorial, e também para excluir outras doenças, especialmente nas PVHA e em outras situações de imunodepressão.

TESTE PARA O DIAGNÓSTICO DO HIV

A associação de TB e infecção pelo HIV tem repercussões negativas na evolução de ambas as doenças. O diagnóstico precoce de infecção pelo HIV em pessoas com TB ativa e o início oportuno da terapia antirretroviral (Tarv) reduzem a mortalidade na coinfecção TB-HIV. Portanto, recomenda-se a oferta do teste para diagnóstico para HIV (rápido ou sorológico) em todas as pessoas com TB.

De acordo com a Portaria n.º 29, de 17 de dezembro de 2013, do Ministério da Saúde, e pela oportunidade do resultado, o teste rápido deverá ser priorizado para populações vulneráveis, incluindo as pessoas com TB (Brasil, 2013a).

Caso o teste para o HIV seja positivo, a pessoa deve ser encaminhada ao Serviço de Atenção Especializada ao HIV (SAE) ou à Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) mais próximos de sua residência, a fim de dar continuidade ao tratamento da TB e iniciar o tratamento para HIV. As pessoas com coinfecção TB-HIV devem ter seu acompanhamento clínico realizado nos SAE e manter o tratamento diretamente observado (TDO) da TB compartilhado com a Atenção Primária à Saúde.

Informações complementares estão disponíveis no *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (Brasil, 2019b).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pneumonias, micoses pulmonares (paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose), sarcoidose e carcinoma brônquico, síndrome respiratória aguda grave (Srag), entre outras enfermidades, são doenças importantes a serem consideradas no diagnóstico diferencial da TB.

Além dessas doenças, sabe-se que as MNT podem produzir quadros clínicos semelhantes aos da TB, sendo necessário, para o diagnóstico diferencial, realizar cultura com identificação de espécie. Até o momento, foram identificadas mais de 150 espécies de MNT. Entre as consideradas patogênicas, são frequentes as infecções por *M. avium*, o *M. m kansasii* e o *M. abscessus*.

É importante considerar a possibilidade de MNT:

- Sempre que houver imagem radiológica pulmonar de cavidade(s) com paredes finas.
- Nos casos sem melhora clínica com o uso adequado do esquema básico para tratamento da TB, afastada a possibilidade de TB resistente.
- Quando a baciloscopia de escarro continuar positiva a partir do segundo mês de tratamento, afastada a possibilidade de TB resistente.
- Em casos de retratamento, quando a baciloscopia for positiva e o TRM-TB for negativo. Casos de MNT devem ser acompanhados por serviços de referência da Rede de Atenção à Saúde.

O *M. tuberculosis* e o *M. bovis* fazem parte do complexo *M. tuberculosis*, e ambas causam doença com características clínicas semelhantes e limitações para a diferenciação das espécies, necessitando de meio de cultura específicos e testes moleculares. A TB causada pelo *M. bovis* surge com maior frequência na forma ganglionar e sob outras formas extrapulmonares.

A ocorrência da infecção pelo *M. bovis* é mais comum em locais em que se consomem leite e derivados não pasteurizados ou não fervidos de rebanho bovino infectado; em pessoas que residem em áreas rurais; e em profissionais do campo (veterinários, ordenhadores, funcionários de matadouros, entre outros). Nessas situações, os serviços de vigilância sanitária devem ser informados para atuar na identificação precoce das fontes de infecção e no controle da doença.

Importante salientar que o tratamento da infecção pelo *M. bovis* se faz de forma semelhante ao da TB. Em adultos e adolescentes, devem-se manter os medicamentos em dose fixa combinada, sendo necessária a substituição da pirazinamida por etambutol em crianças menores de 10 anos.

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A TB é uma doença curável em praticamente todos os casos, desde que utilizada a associação medicamentosa adequada, doses corretas e pelo período recomendado. Os medicamentos incluídos nos esquemas de tratamento constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename* (Brasil, 2019a).

REGIMES DE TRATAMENTO

O tratamento da TB sensível deve ser realizado, preferencialmente na Atenção Primária à Saúde.

ESQUEMAS DE TRATAMENTO

O esquema de tratamento compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque) e a de manutenção. Os medicamentos usados nos esquemas padronizados para a TB sensível em adultos e adolescentes são a isoniazida (H), a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E), sendo quatro medicamentos na fase intensiva e dois na de manutenção, em dose fixa combinada (RHZE e RH) (WHO, 2003).

Para crianças menores de 10 anos, o tratamento se faz com a rifampicina (R), a isoniazida (H) e a pirazinamida (Z), três medicamentos na fase de ataque e dois na fase de manutenção, sendo disponível também em comprimidos dispersíveis em doses fixas combinadas com apresentações tipo 3 em 1 (RHZ) ou 2 em 1 (RH), podendo ser utilizados a depender da faixa de peso.

Esquema básico

Para adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade

O esquema básico de tratamento (Quadro 4) é recomendado para as seguintes indicações:

- Casos novos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar (exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular), infectados ou não pelo HIV.
- Retratamentos (exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular).

O esquema básico pode ser administrado em gestantes nas doses habituais, mas, nesses casos, está recomendado o uso concomitante de piridoxina 50 mg/dia, dado o risco de toxicidade neurológica no recém-nascido (pela isoniazida) (Smieja *et al*., 2020).

Nas pessoas com diabetes, devido à interação medicamentosa com hipoglicemiantes orais, a depender de avaliação clínica individualizada, pode-se considerar a substituição do hipoglicemiante oral por insulina durante o tratamento (para manter a glicemia de jejum ≤160 mg/dL). Em casos cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, o tratamento também poderá ser prolongado na sua fase de manutenção por mais três meses, com o parecer emitido pela unidade de referência (Rational Pharmaceutical Management Plus, 2005).

QUADRO 4 – Esquema básico para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
Intensiva (2RHZE[a])	RHZE[a] 150/75/400/275 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		51 kg a 70 kg	4 comprimidos	
		>70 kg	5 comprimidos	
Manutenção (4RH[b])	RH[b] 300/150 mg[c] ou 150/75 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 comprimidos de 150/75 mg	
		51 kg a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de 150/75 mg	
		>70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 5 comprimidos de 150/75 mg	

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

[a] RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) em dose fixa combinada.

[b] RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H) em dose fixa combinada.

[c] A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.

Para crianças menores de 10 anos de idade

Indicações e esquema de tratamento (Quadros 5 e 6):

- Casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular), infectados ou não pelo HIV.
- Retratamentos: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa, exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular.

QUADRO 5 – Esquema básico para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos de idade com peso entre 4 kg e 24 kg

FASES DO TRATAMENTO	ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/ DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
Intensiva (2RHZ[a])	RHZ[a] 75/50/150 mg Comprimido em dose fixa combinada	4 kg a 7 kg	1 comprimido	2
		8 kg a 11 kg	2 comprimidos	
		12 kg a 15 kg	3 comprimidos	
		16 kg a 24 kg	4 comprimidos	
Manutenção (4RH[b])	RH[b] 75/50 mg Comprimido em dose fixa combinada	4 kg a 7 kg	1 comprimido	4
		8 kg a 11 kg	2 comprimidos	
		12 kg a 15 kg	3 comprimidos	
		16 kg a 24 kg	4 comprimidos	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] RHZ: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) em dose fixa combinada.

[b] RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H) em dose fixa combinada.

QUADRO 6 – Esquema básico para o tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos de idade com peso inferior a 4 kg e igual ou superior a 25 kg

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXAS DE PESO						DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
		<4 KG	≥25 KG a 30 KG	≥ 31 KG a 35 KG	≥ 36 KG a 40 KG	≥ 40 KG a 45 KG	≥45 KG	
		MG/KG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	
Intensiva	Rifampicina	15 (20-20)	450	500	600	600	600	2
	Isoniazida	10 (7-15)	300	300	300	300	300	
	Pirazinamida[a]	35 (30-40)	900 a 1.000		1.500	1.500	2.000	
Manutenção	Rifampicina	15 (20-20)	450	500	600	600	600	4
	Isoniazida	10 (7-15)	300	300	300	300	300	

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

[a] Na faixa de peso de 25 kg a 35 kg, usar os comprimidos dispersíveis de pirazinamida 150 mg (Ofício Conjunto n.º 2/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS).

Esquema para tratamento da tuberculose meningoencefálica e osteoarticular

Para adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade

Indicações e esquema de tratamento (Quadro 7):

- Casos novos de TB meningoencefálica e osteoarticular.
- Retratamentos de TB meningoencefálica e osteoarticular.

QUADRO 7 – Esquema para tratamento da tuberculose meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/ DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
Intensiva (2RHZE[a])	RHZE[a] 150/75/400/275 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		51 kg a 70 kg	4 comprimidos	
		>70 kg	5 comprimidos	
Manutenção (10RH[b])	RH[b] 300/150 mg[c] ou 150/75 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	10
		36 kg a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 comprimidos de 150/75 mg	
		51 kg a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de 150/75 mg	
		>70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 5 comprimidos de 150/75 mg	

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

[a] RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) em dose fixa combinada.

[b] RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H) em dose fixa combinada.

[c] A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.

Para crianças menores de 10 anos de idade

Indicações e esquema de tratamento (Quadros 8 e 9):

- Casos novos de TB meningoencefálica e osteoarticular.
- Retratamentos de TB meningoencefálica e osteoarticular.

QUADRO 8 – Esquema para tratamento da tuberculose meningoencefálica e osteoarticular em crianças menores de 10 anos de idade e com peso entre 4 kg e 24 kg

FASES DO TRATAMENTO	ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/ DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
Intensiva (2RHZ[a])	RHZ[a] 75/50/150 mg Comprimido em dose fixa combinada	4 kg a 7 kg	1 comprimido	2
		8 kg a 11 kg	2 comprimidos	
		12 kg a 15 kg	3 comprimidos	
		16 kg a 24 kg	4 comprimidos	
Manutenção (10RH[b])	RH[b] 75/50 mg Comprimido em dose fixa combinada	4 kg a 7 kg	1 comprimido	10
		8 kg a 11 kg	2 comprimidos	
		12 kg a 15 kg	3 comprimidos	
		16 kg a 24 kg	4 comprimidos	

Fonte: Ofício Circular n.º 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS.

[a] RHZ: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) em dose fixa combinada.
[b] RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H) em dose fixa combinada.

QUADRO 9 – Esquema para tratamento da tuberculose meningoencefálica e osteoarticular em crianças menores de 10 anos de idade com peso inferior a 4 kg e igual ou superior a 25 kg

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXAS DE PESO						DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
		<4 KG	≥25 KG a 30 KG	≥ 31 KG a 35 KG	≥36 KG a 40 KG	≥40 KG a 45 KG	≥45 KG	
		MG/KG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	MG/DIA	
Intensiva	Rifampicina	15 (20-20)	450	500	600	600	600	2
	Isoniazida	10 (7-15)	300	300	300	300	300	
	Pirazinamida[a]	35 (30-40)	900 a 1.000		1.500	1.500	2.000	
Manutenção	Rifampicina	15 (20-20)	450	500	600	600	600	10
	Isoniazida	10 (7-15)	300	300	300	300	300	

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

[a] Na faixa de peso de 25 kg a 35 kg, usar os comprimidos dispersíveis de pirazinamida 150 mg (Ofício Conjunto n.º 2/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS).

Observações:

- Quando existir concomitância entre a forma meningoencefálica ou osteoarticular e quaisquer outras apresentações clínicas, utilizar o esquema para TB meningoencefálica ou osteoarticular.
- Associar corticosteroide na TB meningoencefálica: prednisona (1 mg a 2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou, nos casos graves de TB meningoencefálica, dexametasona injetável (0,3 mg a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.

O etambutol não é recomendado como tratamento de rotina para crianças com idade inferior a 10 anos. Especialistas das referências de TB podem avaliar individualmente a necessidade de sua utilização, assim como de outros medicamentos do esquema especial em crianças. Nesses casos, o esquema terapêutico individualizado deverá ser notificado no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB). Crianças com TB, infectadas pelo HIV ou desnutridas, deverão receber suplementação de piridoxina – vitamina B6 (5 mg a 10 mg/dia).

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos dos medicamentos para o tratamento da TB podem ser classificados em:

- Menores: podem ser manejados no âmbito da Atenção Primária à Saúde e normalmente não determinam a suspensão do medicamento para o tratamento da TB (Quadro 10).
- Maiores: normalmente causam a suspensão do tratamento. Nesses casos, as pessoas precisam ser avaliadas em unidades de referência secundária (Quadro 11).

A maioria das pessoas completa o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. Quando o evento adverso corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave, como plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal, entre outras, o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois, na reintrodução, a reação adversa pode ser ainda mais grave.

O monitoramento laboratorial com hemograma e avaliação bioquímica (função renal e hepática) deve ser realizado mensalmente em pessoas com os sinais ou os sintomas anteriormente relacionados, bem como naquelas pessoas com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos (pessoas com mais de 40 anos, que fazem uso de álcool, apresentam desnutrição, hepatopatia e as PVHA). As situações de reações adversas maiores aos medicamentos deverão ser avaliadas na referência secundária da TB.

Se o esquema básico não puder ser reintroduzido após a resolução do evento adverso, a pessoa deverá ser tratada com esquemas especiais. O seguimento dessas pessoas deve ser realizado nos serviços de referência secundária para tratamento da TB.

QUADRO 10 – Efeitos adversos menores associados aos medicamentos para o tratamento da tuberculose

EFEITO ADVERSO	PROVÁVEIS MEDICAMENTOS	CONDUTA
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina; isoniazida; pirazinamida; etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã); considerar o uso de medicação sintomática; e avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar quanto à possibilidade de ocorrência.
Prurido ou exantema leve	Isoniazida; rifampicina	Medicar com anti-histamínico.
Dor articular	Pirazinamida; isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum); etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50 mg/dia e avaliar a evolução.
Hiperuricemia com ou sem sintomas	Pirazinamida; etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário.
Cefaleia e mudança de comportamento (ansiedade, euforia, insônia, depressão e sonolência)	Isoniazida	Medicar com sintomáticos, quando pertinente, e orientar.
Febre	Isoniazida; rifampicina	Orientar e medicar com antitérmico.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

QUADRO 11 – Efeitos adversos maiores associados aos medicamentos para o tratamento da tuberculose

EFEITO ADVERSO	PROVÁVEIS MEDICAMENTOS	CONDUTA
Exantema ou hipersensibilidade moderada a grave	Etambutol; isoniazida; rifampicina	Suspender o tratamento. Nos casos moderados, reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro. Substituir o fármaco identificado como alérgeno. Nos casos graves, após a resolução do quadro, iniciar esquema especial alternativo.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. A neurite óptica é dose-dependente e, quando detectada precocemente, reversível. Raramente se desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida; isoniazida; rifampicina	Suspender o tratamento até a resolução da alteração hepática. Reintroduzir os medicamentos um a um após a avaliação da função hepática (rifampicina e etambutol, seguidos de isoniazida e, por último, a pirazinamida). Avaliar possível substituição do medicamento responsável ou mudança do esquema.

continua

conclusão

EFEITO ADVERSO	PROVÁVEIS MEDICAMENTOS	CONDUTA
Hipoacusia, vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Como parte importante da farmacovigilância, recomenda-se que as reações adversas aos medicamentos para o tratamento da TB sejam notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pelo sistema VigiMed: http://portal.anvisa.gov.br/vigmed.

Observações sobre o tratamento da tuberculose

A maior parte das pessoas com TB utilizarão os esquemas padronizados e receberão o tratamento e o acompanhamento nas unidades de Atenção Primária à Saúde, sejam casos novos ou casos de retratamento.

A hospitalização somente está recomendada nos seguintes casos:

- Meningoencefalite tuberculosa.
- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório.
- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório.
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ou não à TB, que necessitem de tratamento e/ou procedimento em unidade hospitalar.
- Casos em situação de vulnerabilidade social, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente retratamentos, falências ou casos de drogarresistência.

Em caso de retratamento, coletar material (antes da reintrodução do esquema de tratamento) para baciloscopias e TRM-TB, cultura para micobactéria com identificação de espécie e TS. Esses procedimentos confirmam o diagnóstico de TB e detectam precocemente resistências aos medicamentos. Após a coleta de material, a pessoa deve reiniciar o esquema de tratamento, devendo ser reavaliada após os resultados dos demais exames.

Devem ser encaminhados para serviços de referência secundária ou terciária, para avaliação e definição de conduta, os casos que necessitem de esquemas especiais por efeitos adversos maiores (Quadro 11) e por comorbidades (incluindo PVHA, hepatopatias e insuficiência renal), ou de esquemas para TB resistente, além da suspeita de falência terapêutica.

São considerados casos de falência terapêutica:

- Pessoas com baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento.
- Pessoas com baciloscopia fortemente positiva (++ ou +++) no início do tratamento que mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento.
- Pessoas com baciloscopia de escarro positiva inicial seguida de negativação e novos resultados positivos por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

ESTRATÉGIAS QUE PODEM MELHORAR A ADESÃO AO TRATAMENTO

ACOLHIMENTO

O tratamento da TB sensível dura no mínimo seis meses, por isso é fundamental que o profissional de saúde acolha a pessoa, desde o diagnóstico até a cura. A abordagem humanizada e o estabelecimento de vínculo entre profissional de saúde e usuário auxiliam tanto no diagnóstico como na adesão ao tratamento (Brasil, 2012b).

A pessoa com TB deve ser orientada, de forma clara, quanto às características clínicas da doença e do tratamento a que será submetida e sobre as possíveis consequências do uso irregular dos medicamentos, bem como acerca de eventos adversos.

Compete aos serviços de saúde prover os meios necessários para garantir que toda pessoa com diagnóstico de TB possa, em tempo oportuno e com qualidade, receber o tratamento adequado.

Tratamento diretamente observado

O tratamento diretamente observado (TDO) é uma estratégia recomendada para todas as pessoas com diagnóstico de TB. Define-se como TDO a ingestão diária dos medicamentos pela pessoa em tratamento da TB sob a observação direta de um profissional de saúde. O TDO deve ser realizado diariamente (de segunda a sexta-feira) ou, excepcionalmente, três vezes na semana, durante todo o tratamento (24 doses na fase intensiva e 48 doses na fase de manutenção). O local e o horário devem ser acordados entre a pessoa e a equipe de saúde.

O TDO deve ser realizado por profissionais de saúde ou outros profissionais capacitados (por exemplo, profissionais da assistência social, entre outros), quando supervisionados por profissionais de saúde. A supervisão realizada por amigos ou familiares não será considerada como TDO para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Nas situações em que a pessoa não aceite o TDO, a equipe de saúde deve reforçar o monitoramento da adesão, por meio da utilização de outras ferramentas disponíveis, visando ao sucesso do tratamento.

Outras estratégias de adesão

Estratégias alternativas devem ser apresentadas pelos profissionais de saúde, a depender da realidade local de cada serviço. É possível implantar atividades individuais e coletivas com maior envolvimento da pessoa e troca de experiências, a exemplo de Projeto Terapêutico Singular (PTS), Linha de Cuidado, consulta com foco na adesão, grupos de apoio e rodas de conversa (Brasil, 2019b).

AÇÕES DE PROTEÇÃO SOCIAL

A oferta de proteção social à pessoa com TB é uma ação importante, que pode influenciar positivamente na adesão e no desfecho do tratamento. Estratégias de integração entre a Rede de Atenção à Saúde e a rede de serviços do Sistema Único de Assistência Social devem ser desenvolvidas de forma a promover o acesso da pessoa com TB aos programas sociais do governo federal e/ou benefícios disponíveis localmente, e aos demais serviços socioassistenciais de Proteção Básica e de Proteção Social Especial.

Mais orientações sobre a atuação do Sistema Único de Assistência Social (SUAS) em articulação com o Sistema Único de Saúde (SUS) no enfrentamento da TB podem ser consultadas na Instrução Operacional Conjunta n.º 1 e no Guia orientador: promoção da proteção social para as pessoas acometidas pela tuberculose (Brasil, 2022a).

PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE

IMUNIZAÇÃO COM BCG

A vacina BCG utilizada no Brasil é preparada com bacilos vivos atenuados, a partir de cepas do *M. bovis*, e apresenta eficácia em torno de 75% contra as formas miliar e meníngea da TB, em indivíduos não infectados pelo *M. tuberculosis*. No entanto, essa proteção pode variar conforme a prevalência dos agravos e a resposta de cada indivíduo.

Reforça-se que a vacina BCG não protege contra a TB pulmonar, forma transmissível e mais comum da doença.

Esquema de vacinação, via de administração e indicação

O esquema de vacinação corresponde à dose única de 0,05 mL ou 0,1 mL, a depender do laboratório produtor da vacina, e deve ser administrada o mais precocemente possível, preferencialmente logo após o nascimento (Brasil, 2017, 2019d).

A vacina é administrada por via intradérmica, na inserção do músculo deltoide direito. Essa localização permite a fácil verificação da existência da cicatriz vacinal e limita as reações ganglionares à região axilar. Pode ser administrada simultaneamente às demais vacinas do Calendário Nacional de Vacinação (Brasil, 2016, 2019c).

A vacina BCG é prioritariamente indicada para crianças de 0 a 4 anos, 11 meses e 29 dias, conforme as recomendações a seguir.

Recém-nascidos com peso maior ou igual a 2 kg devem ser vacinados o mais precocemente possível, de preferência na maternidade, logo após o nascimento.

Em pessoas expostas ao HIV, a vacinação deve ser realizada conforme as recomendações seguintes (Brasil, 2019c):

- Administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível.
- Criança de até 4 anos, 11 meses e 29 dias que chega ao serviço ainda não vacinada poderá receber a vacina BCG, se assintomática e sem sinais de imunodepressão.
- A partir dos 5 anos de idade, PVHA não devem ser vacinadas, mesmo que assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência.

Precauções gerais

Recomenda-se o adiamento da vacinação nas situações listadas a seguir:

- Recém-nascidos contatos de pessoas com baciloscopia positiva ou TRM-TB detectado deverão ser vacinados somente depois do tratamento da TB ou da quimioprofilaxia primária.
- Até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteróides em dose elevada.
- Recém-nascidos com peso inferior a 2 kg, até que atinjam esse peso.
- Quanto a pessoas hospitalizadas com comprometimento do estado geral, a vacinação deve ser adiada até a resolução do quadro clínico.
- Não se recomenda a revacinação com a BCG, mesmo na ausência de cicatriz, exceto para pessoas contatos de hanseníase.
- Não se indica a realização prévia de PT para administração da vacina BCG.

Contraindicações

A vacina BCG está contraindicada nas situações elencadas a seguir:

- A partir dos 5 anos de idade, nenhuma pessoa deve ser vacinada com BCG (mesmo profissionais de saúde e/ou grupos com maior vulnerabilidade), exceto pessoas contatos de hanseníase.
- Indivíduos a partir dos 5 anos de idade portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida, mesmo que assintomáticos e sem sinais de imunodeficiência.
- Indivíduos acometidos de neoplasias malignas.
- Pessoas em tratamento com corticosteroides em dose elevada (equivalente à dose de prednisona de 2 mg/kg/dia, para crianças com até 10 kg, ou de 20 mg/dia ou mais, para indivíduos acima de 10 kg) por período superior a duas semanas.
- Pessoas em uso de outras terapias imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, entre outros).
- Recém-nascidos de mães que utilizaram, durante os dois últimos trimestres da gestação, drogas imunomoduladoras que atravessam a barreira placentária, tais como anti-TNF (adalimumabe, infliximabe, entre outros). Para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (Brasil, 2014).

Eventos adversos

A vacina BCG pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos, que podem ser decorrentes do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, da técnica de administração da vacina e da presença de imunodeficiência congênita ou adquirida (Brasil, 2014).

As lesões locais e regionais são as mais frequentes e são, em geral:

- Úlcera com diâmetro maior que 1 cm.
- Abscesso subcutâneo frio ou quente.
- Linfadenopatia regional supurada.
- Granuloma.
- Linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm.
- Cicatriz queloide.
- Reação lupoide.

A úlcera com diâmetro maior que 1 cm e os abscessos podem estar associados à técnica incorreta de administração da vacina e, quando frequentes, deve-se reavaliar o procedimento com o profissional de saúde responsável. Na presença de quaisquer eventos adversos, estes devem ser notificados dentro das primeiras 24 horas após a sua ocorrência, em qualquer unidade de saúde, de acordo com as recomendações do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde* (Brasil, 2014).

INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (ILTB)

Pessoas infectadas pelo *M. tuberculosis* que não apresentam TB ativa são identificadas como pessoas com ILTB. O tratamento da ILTB é uma importante estratégia para prevenção do adoecimento em populações com maior risco de desenvolver a doença, como as pessoas que são contatos de casos de TB, PVHA e demais situações com comprometimento da imunidade, profissionais de saúde, entre outras.

A indicação do tratamento da ILTB depende do resultado da PT ou do IGRA, da idade, da probabilidade de ILTB e do risco de adoecimento. Os grupos com indicação de tratamento são descritos no Quadro 12.

QUADRO 12 – Indicação do tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

AVALIAÇÃO	INDICAÇÕES EM ADULTOS E ADOLESCENTES
Sem PT e sem IGRA realizados	• Recém-nascidos coabitantes de caso-fonte confirmado por critério laboratorial. • PVHA contatos de tuberculose pulmonar confirmada. • PVHA com CD4+ menor ou igual a 350 céls/mm^3. • PVHA com registro documental de ter tido PT ≥5 mm e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião. • PVHA com radiografia de tórax apresentando cicatriz radiológica de tuberculose, sem tratamento anterior para tuberculose.
PT ≥5 mm ou IGRA positivo	• Contatos adultos e crianças, independentemente da vacinação prévia com BCG. • PVHA com CD4+ maior que 350 céls/mm^3 ou não realizado. • Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de tuberculose. • Uso de inibidores de TNF-a ou corticoesteroides (dose equivalente a >15 mg de prednisona por mais de 1 mês). • Indivíduos em pré-transplante de órgãos que farão terapia imunossupressora.
PT ≥10 mm ou IGRA positivo	• Silicose. • Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas. • Neoplasia em terapia imunossupressora. • Insuficiência renal e diálise. • Diabetes mellitus. • Baixo peso (<85% do peso ideal). • Tabagistas (>1 maço/dia). • Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia.
Conversão (2ª PT com incremento de 10 mm em relação à 1ª PT)	• Contatos de tuberculose confirmada por critério laboratorial. • Profissionais de saúde. • Trabalhadores de instituições de longa permanência.

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

Igra: teste de liberação de interferon-gama; ILTB: infecção latente da tuberculose; PT: prova tuberculínica; PVHA: pessoa vivendo com HIV/aids.

Tratamento da ILTB

O tratamento da ILTB reduz o risco de adoecimento por TB ativa e é realizado, preferencialmente, com rifapentina associada à isoniazida, esquema 3HP com 12 doses semanais, podendo ser indicado, em alguns casos, o uso de isoniazida isolada ou da rifampicina. Detalhes sobre o tratamento na ILTB são apresentados no Quadro 13.

Para mais informações, consultar Nota Informativa n.º 5 de 2021 e Nota Informativa n.º 1 de 2022 (Brasil, 2021, 2022c).

Importante: não tratar a ILTB na presença de sinais sugestivos de TB ativa.

QUADRO 13 – Esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

REGIME DE TRATAMENTO	POSOLOGIA	DOSE	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)	INDICAÇÃO
Rifapentina + isoniazida (3HP[c])	**Em adultos (>14 anos, ≥30 kg):** • Isoniazida: 900 mg/semana • Rifapentina: 900 mg/semana **Em crianças (2 a 14 anos):** • Isoniazida: 10 kg a 15 kg, 300 mg/semana; 16 kg a 23 kg, 500 mg/semana; 24 kg a 30 kg, 600 mg/semana; >30 kg, 700 mg/semana. • Rifapentina: 10 kg a 15 kg, 300 mg/semana; 16 kg a 23 kg, 450 mg/semana; 24 kg a 30 kg, 600 mg/semana; >30kg, 750 mg/semana.	12 doses semanais	3	Esquema preferencial. Todas as indicações da ILTB (crianças > 2 anos), incluindo PVHA. Quando possível, utiliza sob tratamento diretamente observado em todas as doses. Não utilizar em contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida ou rifampicina e intolerância à isoniazida.
Isoniazida	5 mg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300 mg/dia.	270 doses	9[a]	Todas as indicações de tratamento da ILTB, exceto efeitos adversos graves com isoniazida, contatos de monorresistentes à isoniazida ou hepatopatas.
		180 doses	6[a]	
Rifampicina	**Em adultos (≥10 anos):** 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia. **Em crianças (< 10 anos):** 15 (10-20) mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg por dia.	120 doses	4[b]	Indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatias, contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida e intolerância à isoniazida. A rifampicina está contraindicada nas PVHA em uso de inibidores de protease e integrase.

Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

[a] Recomenda-se a utilização de 270 doses que devem ser tomadas de 9 a 12 meses, ou de 180 doses de 6 a 9 meses. O esquema de 270 doses protege mais do que o de 180 doses, por isso é o preferencial, salvo quando problemas com a adesão ao tratamento. O mais importante é o número de doses tomadas, e não somente o tempo de tratamento. Sem interação importante com antirretrovirais. É o esquema preferencial em crianças vivendo com HIV em uso de dolutegravir e raltegravir e adolescentes e adultos vivendo com HIV em uso de inibidores de protease (IP), nevirapina (NVP) e tenofovir alafenamida (TAF).

[b] Recomenda-se a utilização de 120 doses, que devem ser tomadas de quatro a seis meses. Não está indicado para PVHA em uso de inibidores da protease (IP), nevirapina (NVP) e tenofovir alafenamida (TAF). Pode ser usado com dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL) com ajuste da dose (dolutegravir 50 mg de 1h2/12h; raltegravir 800 mg de 12h/12h).

[c] Regime de tratamento com três meses de isoniazida (H) e rifapentina (P). Não está indicado para gestantes. Não está indicado para PVHA em uso de Inibidores da protease (IP), nevirapina (NVP) e tenofovir alafenamida (TAF) e crianças vivendo com HIV em uso de dolutegravir ou raltegravir. Pode ser usado em adultos que estão em uso de tenofovir (TDF), efavirenz (EFZ), dolutegravir (DLG) e raltegravir (RAL) sem necessidade de ajuste da dose ILTB: infecção latente da tuberculose; PVHA: pessoa vivendo com HIV/aids; TB: tuberculose.

Observações importantes sobre o tratamento da ILTB

- Gestantes: postergar o tratamento da ILTB para após o parto. Em gestante com infecção pelo HIV, tratar a ILTB após o terceiro mês de gestação. Utilizar o mesmo algoritmo de diagnóstico, incluindo as indicações para realização da radiografia de tórax. Quando for tratar a ILTB utilizar preferencialmente a rifampicina (avaliar interações medicamentosas) e como segunda opção a isoniazida. Não se recomenda utilizar rifapentina em gestantes.
- Não repetir o tratamento da ILTB em pessoas que já se trataram para TB ou que já fizeram o tratamento completo da ILTB, a não ser quando for identificada nova exposição de risco de pessoas sabidamente imunocomprometidas, como no caso das PVHA ou em uso de imunossupressores.
- Quando adequadamente indicado e utilizado, não há associação do tratamento da ILTB com resistência aos medicamentos, desde que descartada presença de TB ativa.
- No seguimento do tratamento da ILTB, a pessoa deve passar por consulta médica em intervalos regulares de 30 dias ou no máximo 60 dias (quando utilizando isoniazida ou rifampicina), em que será avaliada e estimulada a adesão. Também deverá ser feito o monitoramento clínico de efeitos adversos e a identificação de sinais e de sintomas sugestivos de TB. Durante todo o tratamento e após seu término, as pessoas deverão ser orientadas a procurar a unidade de saúde em caso de aparecimento de efeitos adversos (quando em tratamento) e sintomas sugestivos de TB (durante e após o tratamento).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVO

Reduzir a morbimortalidade por TB sensível ou resistente aos medicamentos utilizados no tratamento, conhecer a magnitude da doença, sua distribuição, tendência e os fatores associados, fornecendo subsídios para as ações de controle (Maciel; Sales, 2016).

DEFINIÇÕES DE CASO

Suspeito de tuberculose pulmonar

Pessoa com sintomas respiratórios (SR) é a aquela que apresenta tosse com duração de três semanas ou mais (população geral), acompanhada ou não de outros sinais e sintomas sugestivos de TB. Para pessoas privadas de liberdade, profissionais de saúde, PVHA, pessoas em situação de rua e indígenas considera-se tosse com qualquer tempo de duração.

Os sinais e os sintomas sugestivos de TB são: febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e inapetência. Se a doença estiver localizada em outra parte do corpo (TB extrapulmonar), os sintomas dependerão da área acometida.

Confirmado

O caso de TB pode ser confirmado pelos critérios a seguir:

- **Critério laboratorial:** todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, de TRM-TB ou de cultura para TB.
- **Critério clínico:** todo caso suspeito que não atendeu ao critério de confirmação laboratorial, mas apresentou resultados de exames de imagem ou histológicos sugestivos para TB.

A confirmação de casos de TB pelo critério clínico, sem a oferta de exames para o diagnóstico laboratorial, representa falha na oferta de serviços de saúde já incorporados no SUS.

Descartado

É todo caso que não atende aos critérios de confirmação anteriormente descritos, principalmente quando há diagnóstico de outra doença. As situações não previstas nos critérios anteriores devem ser tratadas individualmente.

NOTIFICAÇÃO

Ante a confirmação de um caso de TB, o serviço de saúde (público ou privado) que identifica o caso é responsável por sua notificação.

A notificação e a investigação epidemiológica devem ser registradas no Sinan, com o preenchimento da Ficha de Notificação/Investigação da TB. Para fins de vigilância, o caso de TB é classificado de acordo com os tipos de entrada:

- **Caso novo:** é o caso de TB ativa que nunca utilizou medicamentos para o tratamento da TB ou que os utilizou por menos de 30 dias. Deve-se verificar, junto à pessoa com TB e seus familiares, se não houve tratamento prévio para TB por 30 dias ou mais.
- **Recidiva:** é o caso de TB ativa que foi tratado anteriormente e recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento.
- **Reingresso após abandono:** é o caso de TB ativa, tratado anteriormente por mais de 30 dias, mas que deixou de tomar o medicamento por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Não sabe:** refere-se ao caso com TB ativa e com história prévia desconhecida. Deve ser registrado apenas quando esgotadas todas as possibilidades de investigação da história anterior da pessoa com TB.
- **Transferência:** refere-se à pessoa com TB que compareceu à unidade de saúde para dar continuidade ao tratamento iniciado em outra unidade, desde que não tenha havido interrupção do uso do medicamento por 30 dias consecutivos ou mais. Nesse último caso, o tipo de entrada deve ser "reingresso após abandono". Toda pessoa com TB transferido durante o tratamento deve ser notificada pela unidade que o recebe.
- **Pós-óbito:** é o caso de TB que nunca foi registrado no Sinan e foi descoberto após a morte da pessoa em decorrência da realização de investigação epidemiológica (por exemplo, busca ativa em prontuários e relacionamento entre bases de dados – Sistema de Informações sobre Mortalidade [SIM]) e Sinan). Casos que tiveram o diagnóstico de TB antes do óbito, independentemente do início do tratamento, não são considerados pós-óbito.

Notifica-se apenas o caso confirmado de TB (critério laboratorial ou clínico).

Observações:

- A recidiva e o reingresso após abandono são considerados casos de retratamento.
- As definições de tipo de entrada "transferência" e "não sabe" são operacionais e utilizadas para efeitos de registro no Sinan.
- A definição de tipo de entrada pós-óbito representa a não detecção oportuna de pessoas com TB no território.
- A Ficha de Notificação/Investigação da TB preenchida pela unidade notificante deverá ser encaminhada ao primeiro nível informatizado para ser incluída no Sinan. A partir de então, a base de dados sobre TB é formada, possibilitando a realização da análise situacional. Dessa forma, é importante o preenchimento correto e completo da ficha, evitando campos em branco ou preenchidos como "ignorado".
- Visando ao aumento da sensibilidade do sistema de vigilância da TB, outros sistemas, nos quais o diagnóstico de TB pode ser registrado, devem ser monitorados: SIM, Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB), Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (Sisab/e-SUS), Sistema de Informação para notificação das pessoas em tratamento da ILTB (IL-TB) e Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Todo caso suspeito de TB deve ser investigado, buscando-se a confirmação diagnóstica – de preferência laboratorial – e o início oportuno do tratamento, a fim de se interromper a cadeia de transmissão.

BUSCA ATIVA DE PESSOA COM SR (CASO SUSPEITO DE TUBERCULOSE PULMONAR)

Atividade com o objetivo de encontrar precocemente as pessoas com SR, visando identificar os casos de TB, iniciar o tratamento oportunamente, e assim interromper a cadeia de transmissão.

Para fins operacionais, o parâmetro nacional usado é que 1% da população geral seja SR, podendo variar entre as diferentes localidades e grupos populacionais.

Recomenda-se que todos os serviços de saúde (níveis primário, secundário e terciário) busquem rotineiramente as pessoas com SR, a fim de que todos sejam identificados e avaliados clínica e laboratorialmente (tópico "Diagnóstico").

As pessoas com SR precisam ser registrados no livro de registro do SR, que possui campos de preenchimento para dados relacionados ao indivíduo (nome, idade, sexo e endereço) e resultados dos exames de escarro para diagnóstico.

As atividades de busca ativa devem ser avaliadas rotineiramente por meio de indicadores, entre os quais: o número de pessoas com SR identificados, a proporção de pessoas com SR examinados entre os identificados, e a proporção de casos confirmados.

ACOMPANHAMENTO E ENCERRAMENTO DOS CASOS

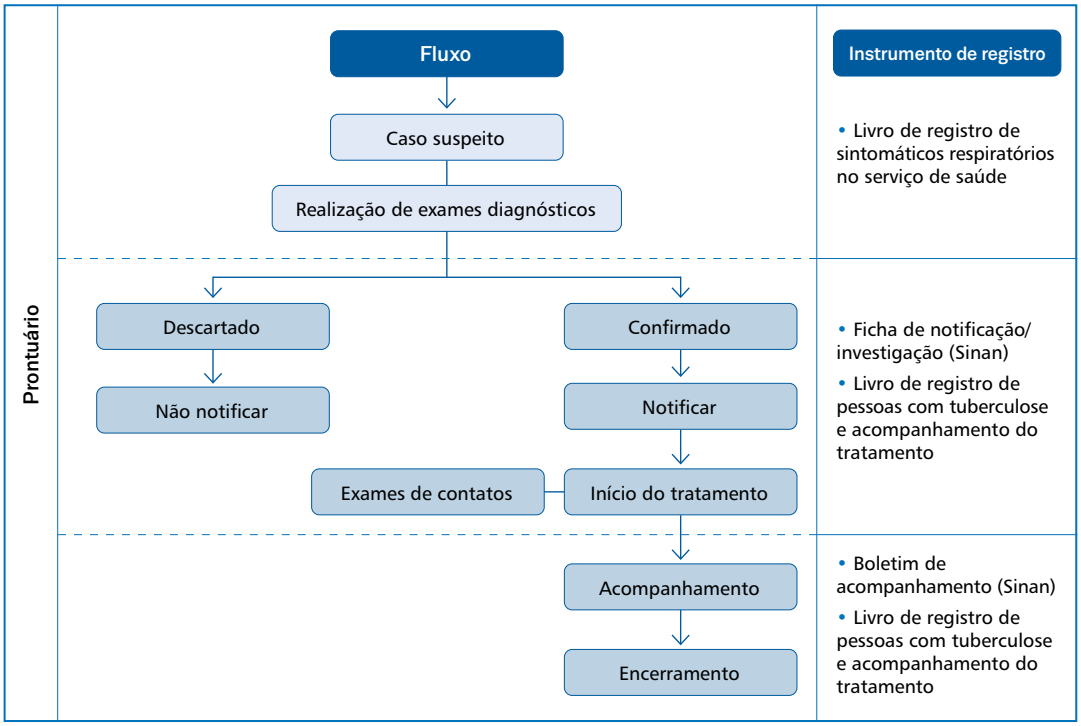
Uma vez confirmado o diagnóstico, a pessoa com TB deve ser acompanhada até o encerramento do tratamento. Para o acompanhamento, recomenda-se:

- Utilizar o Livro de Registro de Pessoa com Tuberculose e Acompanhamento do Tratamento.
- Utilizar, mensalmente, o Boletim de Acompanhamento gerado pelo Sinan, o qual é enviado às unidades de saúde para ser preenchido durante todo o período de tratamento, e a informação ser inserida no Sinan. O Boletim de Acompanhamento contém informações relacionadas aos resultados de exames laboratoriais, ao tipo de tratamento, à realização de terapia antirretroviral, aos exames de contatos e à situação de encerramento do caso. Os resultados de exames registrados como "em andamento" na ficha de notificação/investigação precisam ser informados no Boletim de Acompanhamento e atualizados no Sinan.

As unidades de saúde devem preencher o Boletim de Acompanhamento e enviá-lo ao primeiro nível informatizado para inserção dos dados no Sinan.

O fluxo de registro da investigação contempla, pelo menos, quatro instrumentos (Figura 4).

FIGURA 4 – Instrumentos de registro utilizados na investigação epidemiológica da tuberculose



Fonte: adaptado de Brasil, 2019b.

Para o encerramento oportuno, recomenda-se que os casos de TB em tratamento com o esquema básico (com duração de seis meses) sejam encerrados em até nove meses, e que os casos de TB meningoencefálica (com duração de 12 meses) sejam encerrados no Sinan em até 15 meses.

O encerramento de casos é realizado de acordo com os critérios a seguir.

- **Cura ou tratamento completo:** pessoa com TB que apresentar duas baciloscopias negativas, sendo uma em qualquer mês de acompanhamento e outra ao final do tratamento (quinto ou sexto mês). Para os casos com necessidade de ampliar o tempo de tratamento, serão considerados os dois últimos meses. A alta por cura também será dada à pessoa que completou o tratamento sem evidência de falência e teve alta com base em critérios clínicos e radiológicos, por impossibilidade de realização de exames de baciloscopia.
- **Abandono:** pessoa com TB que fez uso de medicamento por 30 dias ou mais e interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Abandono primário:** indivíduo que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu por 30 dias consecutivos ou mais, ou quando o indivíduo diagnosticado não iniciar o tratamento.
- **Óbito por TB:** quando o óbito apresentar a TB como causa básica, a qual deve estar de acordo com as informações contidas no SIM (códigos A15 ao A19; J65; K93.0; M49.0; M90.0; N74.0; N74.1; O98.0; P37.0 da 10ª Classificação Internacional de Doenças – CID-10) (Brasil, 2017).
- **Óbito por outras causas:** quando a causa básica não foi a TB, mas a doença consta como causa associada. As causas de morte devem estar de acordo com as informações contidas no SIM.
- **Transferência:** quando o doente for transferido para outro serviço de saúde. A transferência deve ser processada por meio de documento que contenha informações sobre o diagnóstico e o tratamento realizado até aquele momento. É de responsabilidade da unidade de origem a confirmação de que o indivíduo com TB compareceu à unidade para a qual foi transferido.
- **Mudança de diagnóstico:** quando ocorrer alteração no diagnóstico e for elucidado que não se tratava de um caso de TB.
- **Mudança de esquema:** quando a pessoa com TB necessitar da adoção de regimes terapêuticos diferentes do esquema básico, por intolerância e/ou por toxicidade medicamentosa.
- **Tuberculose drogarresistente (TB DR):** quando houver confirmação, por meio de TS ou TRM-TB, de resistência a qualquer um dos medicamentos para o tratamento da TB, independentemente do esquema de tratamento a ser utilizado, exceto casos de monorresistência ao etambutol, pirazinamida ou estreptomicina que mantenham o uso do esquema básico. Os casos com diagnóstico de resistência à rifampicina pelo TRM-TB devem ser encerrados no Sinan como TB DR e notificados no Site-TB.
- **Falência:** será registrada nas seguintes situações: persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento; doentes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva (++ ou +++) e mantiveram essa situação até o quarto mês; baciloscopia positiva inicial seguida de negativação e de novos resultados positivos por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento. O aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, nas proximidades do quarto ou do sexto mês do tratamento, de forma isolada, não significa necessariamente a falência do tratamento. O caso deverá ser acompanhado com exames bacteriológicos (baciloscopia, cultura e TS antimicrobiana) para melhor definição.

Observação: o abandono primário não é contabilizado como um tratamento efetivamente iniciado. Sendo assim, as pessoas que apresentaram abandono primário e que reiniciaram o tratamento devem ser notificadas novamente com o tipo de entrada igual ao anterior.

INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS

- **Caso-índice:** é a pessoa inicialmente identificada com TB em um ambiente em que outras pessoas possam ter sido expostas. É o caso em torno do qual a avaliação de contato é centrada, embora nem sempre corresponda ao caso-fonte (caso infectante).
- **Caso-fonte:** é o caso infectante, não necessariamente o primeiro caso identificado (caso-índice).
- **Contato:** toda pessoa que foi exposta ao caso-índice ou ao caso-fonte, no momento da descoberta do caso de TB. Esse convívio pode ocorrer em casa, em ambientes de trabalho, em instituições de longa permanência, em escolas, entre outros. A quantificação da exposição de risco é variável. A avaliação do risco de infecção deve ser individualizada, considerando-se a forma da doença do caso-fonte, o ambiente e o tempo de exposição.

A avaliação de contatos visa à identificação precoce dos indivíduos com TB e das pessoas recém-infectadas pelo bacilo entre os contatos de uma pessoa com TB (caso-índice). O controle de contatos é realizado fundamentalmente pela Atenção Primária (AP), inclusive nas situações em que o caso-índice esteja em acompanhamento clínico em serviços de referência. Nas situações em que o caso-índice faz acompanhamento na unidade de referência devido à TB DR, recomenda-se, idealmente, que a avaliação dos contatos seja realizada pela Atenção Primária, de forma compartilhada com as unidades de referência para TB. A referência deverá avaliar a melhor conduta frente a esses contatos.

Quando o caso-índice for criança ou PVHA, a avaliação busca também possíveis casos fontes entre os contatos, por isso é importante proceder com a investigação, mesmo quando TB não transmissível.

Recomendações para avaliação dos contatos

Tendo em vista que crianças com TB, em geral, desenvolvem a doença após contato com um adulto com TB pulmonar ou laríngea, preconiza-se a investigação de todos os seus contatos, independentemente da forma clínica da criança, a fim de se identificar não somente os casos de ILTB, mas, principalmente, o caso-fonte, interrompendo-se assim a cadeia de transmissão.

Critérios de priorização para avaliação dos contatos

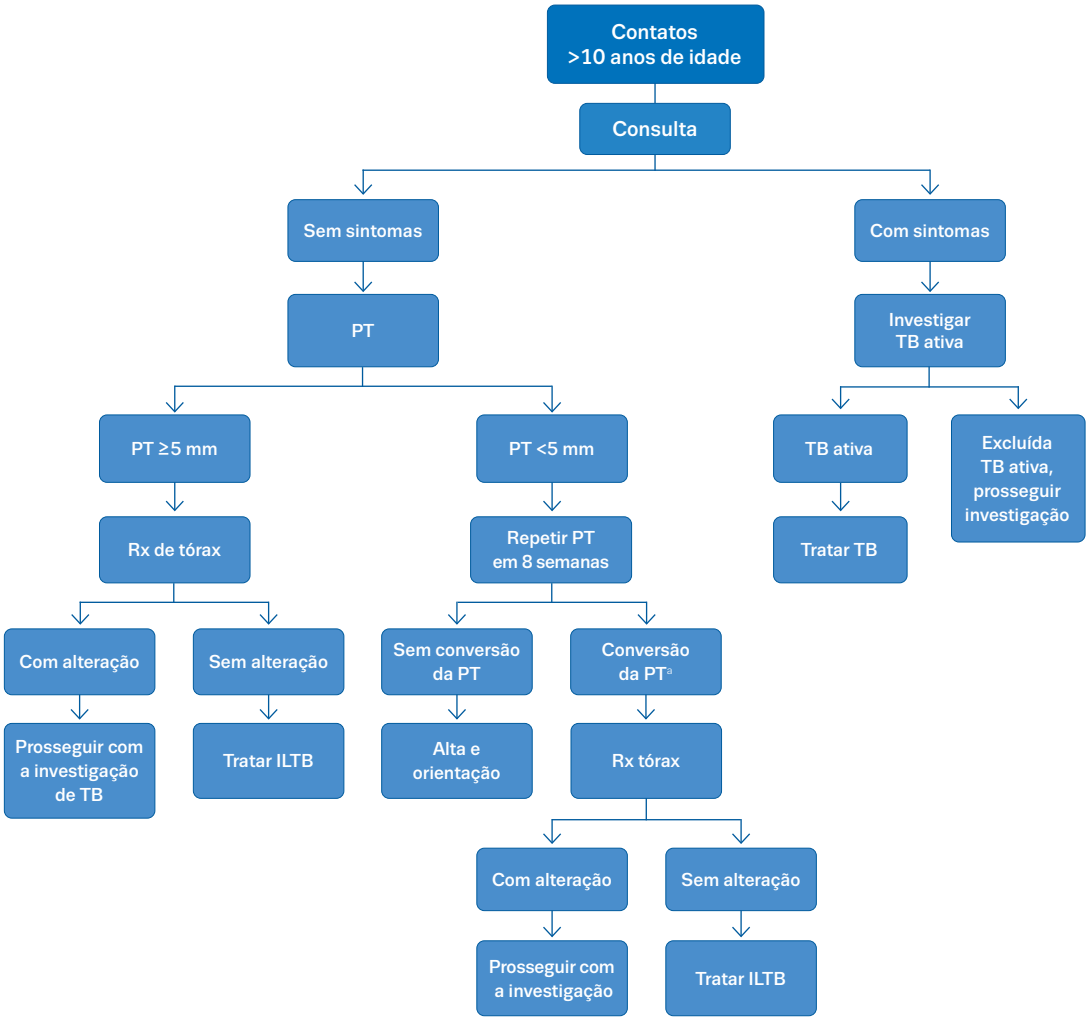
- Pessoas de todas as idades com sintomas sugestivos de TB.
- Crianças menores de 5 anos de idade.
- PVHA.
- Pessoas portadoras de condições consideradas de alto risco, com comprometimento imunológico conhecido ou suspeito.
- Contatos de casos-índice com TB DR (comprovada ou suspeita).

A avaliação consiste na realização de anamnese, exame físico e exames complementares nos contatos, de acordo com a presença ou a ausência de sintomas (Figuras 5 e 6). Nesse caso, consideram-se as especificações a seguir.

- Contatos sintomáticos: crianças, adolescentes (≥10 anos de idade) ou adultos (incluindo PVHA) deverão realizar o exame de escarro (baciloscopia ou TRM-TB e cultura, quando indicado – ver diagnóstico), radiografia de tórax e/ou outros exames, de acordo com a sintomatologia.
- Contatos assintomáticos: crianças, adolescentes (≥10 anos de idade) e adultos deverão realizar a investigação com PT e/ou radiografia de tórax e tratar ILTB, quando indicado.
- Contatos assintomáticos vivendo com HIV devem realizar o tratamento da ILTB, independentemente da PT.

Para todos os contatos sintomáticos ou assintomáticos, deve ser ofertada a testagem para o HIV.

FIGURA 5 – Investigação de contatos de tuberculose em adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade

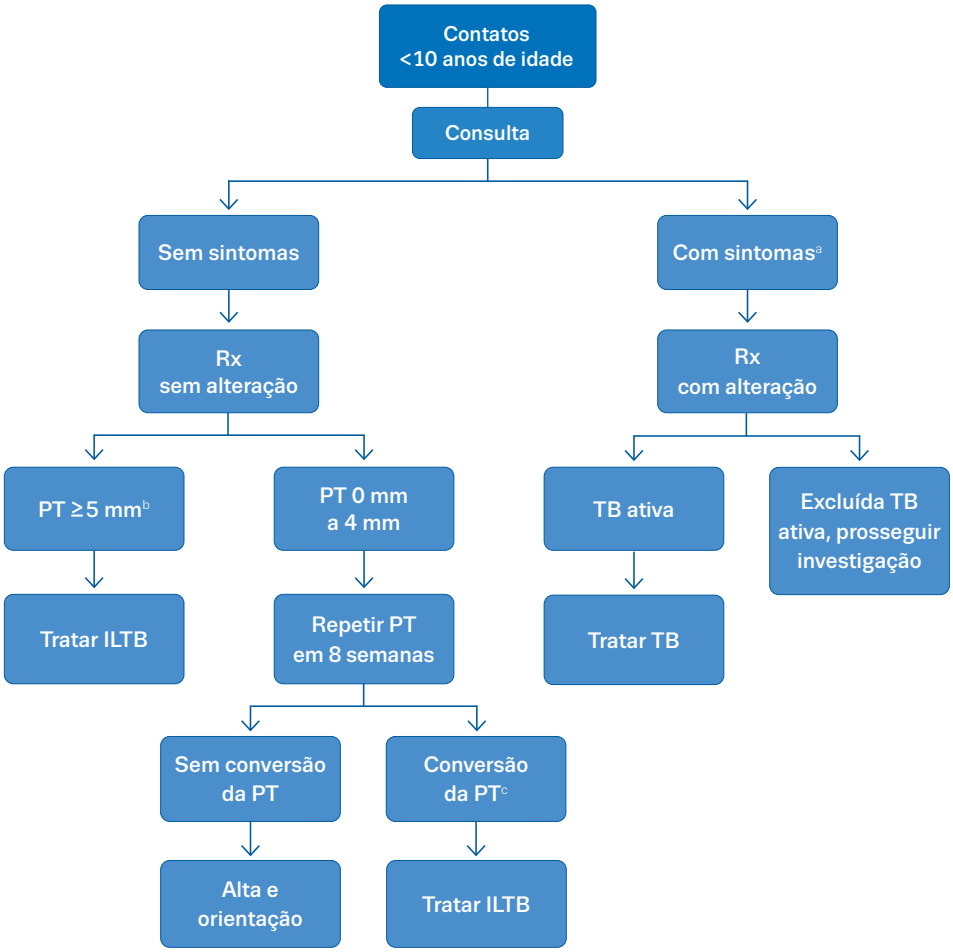


Fonte: Brasil, 2019b.

[a] Quando há um incremento de pelo menos 10 mm em relação à PT anterior. Vale lembrar que a PT estimula a resposta imune à BCG realizada ao nascimento, por isso há necessidade desse incremento na PT após uma avaliação inicial.

ILTB: infecção latente da tuberculose; PT: prova tuberculínica; Rx: raio X; TB: tuberculose.

FIGURA 6 – Investigação de contatos de tuberculose em crianças (menores de 10 anos de idade)



Fonte: Brasil, 2019b.

[a] Empregar o quadro de pontuação.

[b] PT ≥5 mm em crianças contatos, independentemente da vacinação com BCG.

[c] Quando há um incremento de pelo menos 10 mm em relação à PT anterior. Vale lembrar que a PT estimula a resposta imune à BCG realizada ao nascimento, por isso há necessidade desse incremento na PT após uma avaliação inicial.

ILTB: infecção latente da tuberculose; PT: prova tuberculínica; Rx: raio X; TB: tuberculose.

Os serviços de saúde devem sistematizar a avaliação de contatos da seguinte forma:

- O caso-índice e/ou fonte deve ser entrevistado o quanto antes, para identificação das pessoas que serão consideradas contatos.
- Deve-se obter uma listagem com os seguintes dados sobre os contatos: nome, idade, tipo de convívio (residência, trabalho, escola etc.), formas de localização (telefone, endereço), se apresenta sintomas ou não, se é portador do HIV e se tem alguma outra morbidade.
- O caso-índice deve ser orientado a informar os contatos a comparecerem à unidade de saúde de acordo com as prioridades identificadas a partir da listagem obtida.

- Quando o caso-índice estiver sendo tratado por uma unidade de referência, esta deve entrar em contato com a Unidade Básica de Saúde para informar a necessidade da avaliação de contatos do caso-índice.
- O serviço deve ter estabelecido a avaliação de contato na sua rotina de vigilância, no seu território. Diferentes estratégias podem ser utilizadas, como mensagens telefônicas, telefonemas, cartas-convite, entre outros.
- Sempre que possível, realizar visita domiciliar para melhor entendimento das circunstâncias que caracterizam os contatos identificados na entrevista do caso-índice.

VIGILÂNCIA DA INFECÇÃO LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

A vigilância da ILTB tem por objetivos:

- Conhecer o perfil clínico e sociodemográfico das pessoas tratadas para ILTB.
- Descrever, monitorar e avaliar os indicadores operacionais e epidemiológicos das pessoas tratadas para ILTB nas unidades da Federação (UFs).
- Subsidiar o planejamento e a ampliação das ações de detecção e tratamento da ILTB.
- Reduzir o número de casos da doença ativa e, consequentemente, interromper a cadeia de transmissão.

Para fins de organização da vigilância nos territórios, e de modo a facilitar a operacionalização das recomendações vigentes, a vigilância está baseada em cinco pilares: (1) identificação das pessoas com maior probabilidade de ter ILTB ou com maior risco de adoecimento; (2) identificação das pessoas com ILTB; (3) indicação correta do tratamento e acompanhamento adequado; (4) notificação das pessoas que realizarão o tratamento da ILTB; e (5) monitoramento e avaliação da realização do tratamento da ILTB (Brasil, 2018a).

Especificamente no pilar de notificação das pessoas em tratamento da ILTB, três instrumentos são preconizados:

- Ficha de notificação das pessoas em tratamento para ILTB.
- Sistema de informação para notificação das pessoas em tratamento da ILTB (IL-TB).
- Livro de investigação e acompanhamento de pessoas em tratamento da ILTB.

Para mais informações sobre a vigilância da ILTB, consultar o *Protocolo de Vigilância da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil*, 2ª edição (Brasil, 2018a).

VISITA DOMICILIAR E BUSCA DE FALTOSOS

A visita domiciliar tem como objetivo identificar as pessoas com sintomas respiratórios, agendar exame de contatos, reforçar as orientações, verificar possíveis obstáculos à adesão, procurar soluções para superá-los e evitar o abandono. Dessa forma, o serviço de saúde pode promover a adesão ao tratamento e estreitar os vínculos com a pessoa com TB e a família. O usuário deve ser avisado sobre a visita e deve-se assegurar o sigilo quanto às suas informações.

Indica-se realizar visita domiciliar para toda pessoa com diagnóstico de TB, especialmente aos indivíduos que apresentam a forma pulmonar diagnosticada por critério laboratorial e a todo caso que não compareça ao serviço de saúde quando agendado.

A visita domiciliar também deve ser realizada logo após a verificação do não comparecimento para realização do TDO na unidade de saúde. O contato telefônico imediato após a falta pode facilitar o entendimento dos motivos do não comparecimento e direcionar a visita domiciliar.

VIGILÂNCIA EM AMBIENTE HOSPITALAR

Em hospitais, é preciso identificar precocemente casos de TB para instituição oportuna e adequada de medidas de controle de infecção hospitalar pelo *M. tuberculosis*, tratamento e notificação dos casos identificados. Casos detectados em hospitais estão mais sujeitos aos desfechos desfavoráveis, pela gravidade ou pelo risco de descontinuidade do tratamento após a alta hospitalar. Faz-se necessária, portanto, a capacitação das equipes hospitalares para a busca ativa na unidade e o adequado manejo dos casos diagnosticados e seu adequado encaminhamento após a alta hospitalar.

Para isso, deve-se estabelecer um fluxo de referência e contrarreferência organizado pelo hospital com os demais serviços da rede que permita o fluxo de informações entre equipes, serviços de saúde e responsáveis pela vigilância epidemiológica local. Por ocasião da alta hospitalar, visando à continuidade do tratamento, os profissionais de saúde do hospital devem agendar consulta na unidade de saúde em que a pessoa com TB dará seguimento ao tratamento e informá-la sobre o endereço do serviço e a data da consulta. Além disso, todos os dados relevantes para a continuidade do tratamento devem ser entregues à pessoa com TB e informados à unidade de saúde de destino. O uso de instrumentos padronizados para transferência auxilia no fluxo de informação entre as unidades e os serviços.

A farmácia hospitalar é uma fonte importante de informação, pois a lista de pessoas que retiram medicamentos específicos para TB deve ser conferida com as notificações efetuadas, evitando a subnotificação de casos.

VIGILÂNCIA EM OUTRAS INSTITUIÇÕES

A vigilância de TB em instituições de longa permanência, como presídios, albergues e asilos, entre outras, precisa ser organizada de forma que haja a busca periódica de casos, investigação diagnóstica, exame de contatos quando da ocorrência de casos pulmonares confirmados laboratorialmente e realização do TDO.

VIGILÂNCIA ENTRE POPULAÇÕES MAIS VULNERÁVEIS PARA O ADOECIMENTO POR TUBERCULOSE

Algumas populações são consideradas prioritárias para o controle da doença pelo maior risco de infecção e/ou de adoecimento por TB, como PVHA, pessoas privadas de liberdade, profissionais de saúde, pessoas em situação de rua, povos indígenas e contatos de TB DR.

PESSOA PRIVADA DE LIBERDADE (PPL)

Todos os ingressos do sistema prisional devem ser investigados para TB, conforme orientações do **Conselho Nacional de Política Criminal e Penitenciária do Ministério da Justiça e Segurança Pública (2018)** e do *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (2019) (Brasil, 2018b, 2019b).

Recomendam-se, no contexto do sistema prisional, as seguintes estratégias de busca:

- **Passiva:** toda pessoa privada de liberdade (PPL) que procura por atendimento de saúde, seja diretamente junto às equipes de saúde prisional ou por meio dos profissionais de segurança, com sintomas sugestivos de TB, especialmente tosse, deve ser submetida ao rastreamento diagnóstico.
- **Ativa:** deve ser realizada no momento do ingresso da PPL na unidade prisional (UP); entre os contatos da pessoa; e por meio do rastreamento em massa ("campanha"), idealmente duas vezes ao ano.
- **Contatos:** em UP com celas coletivas e/ou naquelas onde há permanência de grande número de PPL em espaços comuns, todas as PPLs de uma mesma cela ou galeria devem ser consideradas como contatos, o que, na prática, pode implicar a realização de busca ativa sistemática em toda a UP. Não está indicada a realização da PT para contatos em ambiente prisional porque, dada a alta probabilidade de ocorrência de reinfecções em curto espaço de tempo, a indicação de tratamento da ILTB é duvidosa. Entretanto, para os contatos infectados pelo HIV, desde que descartada a TB ativa, deve-se realizar tratamento da ILTB. Os contatos familiares das PPLs com TB devem ser orientados a procurar serviço de saúde extramuros para avaliação e rastreamento adequado, quando necessário.
- **Ingresso:** deve ser realizado no prazo máximo de sete dias após o ingresso da PPL na UP, inclusive nos casos de transferência. Associar a essa atividade de triagem estratégias de informação, educação e comunicação acerca da TB e do HIV.
- **Rastreamento em massa:** é uma ação sistemática que deve englobar todas as PPLs de determinada UP, periodicamente e em um curto espaço de tempo, para identificação de pessoa com SR e realização de exames diagnósticos de TB. Deve-se realizar a investigação a partir de lista nominal por cela, fornecida pela administração da UP. Repetir o procedimento periodicamente, ao menos uma vez por ano, e idealmente duas vezes ao ano.

Para a busca ativa no momento do ingresso ou no rastreamento em massa, dois métodos podem ser utilizados para selecionar, de forma sistemática, os indivíduos com maior probabilidade de TB:

- Realizar entrevista individual sobre a presença de tosse e/ou infecção pelo HIV ou história de tratamento anterior para TB.
- Submeter todas as PPLs ao exame radiológico de tórax, independentemente da existência de sintomas, para identificar os indivíduos que apresentam qualquer tipo de anormalidade radiológica (pulmonar, pleural ou mediastinal), sugestiva ou não de TB.

As pessoas que apresentarem tosse ou exames radiológicos com imagens sugestivas de TB devem ser submetidas aos testes para diagnóstico (TRM-TB ou baciloscopia, cultura e TS). O rastreamento radiológico deve ser priorizado sempre que disponível.

O isolamento respiratório no sistema prisional está indicado para: casos identificados no momento do ingresso na prisão, pelo período de 15 dias após o início do tratamento da TB; casos suspeitos ou confirmados de resistência aos medicamentos da TB; e quando ocorre a falência de tratamento.

Todos os casos de TB identificados na PPL devem ser notificados no Sinan, mencionando-se a origem prisional. O sistema de registro para a gestão dos casos de TB deve ser organizado em cada UP e no nível da coordenação de saúde do sistema penitenciário de cada estado, de modo a permitir:

- A localização das pessoas com TB na própria UP e por ocasião de transferências entre UPs, a fim de se garantir a continuidade do tratamento.
- O monitoramento da detecção, do acompanhamento e da avaliação do tratamento.
- A provisão de medicamentos para o conjunto do sistema penitenciário e para cada UP.
- A identificação das UPs com maiores incidências de TB, nas quais as ações de controle devem ser reforçadas.
- Deve ainda ser organizado o fluxo dos boletins de acompanhamento do Sinan para envio aos municípios.

Quando ocorrerem transferências entre UPs, a unidade de origem é responsável por informar à unidade de destino os dados referentes ao diagnóstico e ao tratamento da pessoa. Nos casos de liberdade de PPL em tratamento de TB, cabe à UP de origem informá-los à Vigilância Epidemiológica e/ou ao Programa de Tuberculose local.

As informações referentes à avaliação do desempenho de cada unidade prisional em relação à detecção e ao desfecho de tratamento deverão ser utilizadas por ocasião de reuniões periódicas com os profissionais de saúde das UPs e servir de base para definição de indicadores, metas e estratégias de intervenção.

POPULAÇÃO EM SITUAÇÃO DE RUA

Na população em situação de rua, a abordagem e o acolhimento são de fundamental importância para a produção do cuidado. As estratégias de controle da TB nessa população devem ser construídas intra e intersetorialmente, envolvendo diversos setores da saúde, assistência social e sociedade civil (Brasil, 2012a; Varanda; Adorno, 2004).

RECOMENDAÇÕES

A busca ativa de pessoas com SR nos equipamentos sociais e na rua deve ser estabelecida entre a saúde e a assistência social.

- Toda pessoa em situação de rua que apresente tosse, independentemente do tempo, deve ser examinada.
- Sempre que possível, solicitar e coletar, no primeiro contato, material para baciloscopia ou TRM-TB, cultura e TS.
- O TDO está indicado para toda a população em situação de rua e pode ser realizado na Unidade de Saúde, in loco e nos equipamentos sociais, pelos profissionais de saúde dos Consultórios na Rua, da Estratégia de Saúde da Família (ESF) e/ou das UBS. O TDO pode ser realizado por outros profissionais/pessoas com vínculo com a pessoa e com os serviços de saúde, desde que supervisionados por um profissional da saúde semanalmente. Os profissionais da assistência social podem cooperar com o TDO pelo vínculo já existente com a pessoa em situação de rua.
- É necessário que os profissionais envolvidos no atendimento à pessoa em situação de rua estejam familiarizados com estratégias de redução de danos e não imponham a abstinência do consumo do álcool e outras drogas como condição de acesso ao tratamento da TB. Deve-se avaliar com profissionais da Rede de Atenção Psicossocial (Raps) e do Núcleo Ampliado de Saúde da Família (Nasf) o acompanhamento de tais comorbidades, quando presentes.
- Devem-se estabelecer fluxos da rede integrada para a busca de faltosos e/ou abandonos com todos os parceiros envolvidos no território: vigilância em saúde das regiões, profissionais do Consultório na Rua, da UBS do território, de albergues e serviços de abordagem, de outros serviços sociais e da saúde.
- Deve-se ofertar testagem para HIV, hepatites virais e sífilis.
- O tratamento da ILTB não é recomendado como uma ação prioritária, exceto quando a pessoa em situação de rua for criança ou PVHA.

A falta de documentação não constitui barreira de acesso aos serviços de saúde e de cadastramento do Cartão Nacional de Saúde, conforme consta na **Portaria n.º 940, de 28 de abril de 2011**, que regulamenta o Sistema Cartão Nacional de Saúde (Sistema Cartão), no Capítulo III, do Cadastro Nacional de Usuários do SUS:

> **Art. 23.** Durante o processo de cadastramento, o atendente solicitará o endereço do domicílio permanente do usuário, independentemente do município em que esteja no momento do cadastramento do atendimento.
>
> **§ 1º** Não estão incluídos na exigência disposta no caput os ciganos nômades e os moradores de rua (Brasil, 2011).

POPULAÇÃO INDÍGENA

Para o êxito das ações de vigilância e controle da TB nas áreas indígenas, é necessário que as Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (Emsi) desenvolvam estratégias adaptadas às realidades locais, considerando as especificidades geográficas e culturais de cada grupo étnico.

A busca ativa de pessoa com sintoma respiratório deve ser realizada em toda a população indígena, de forma continuada e integrada às ações em saúde realizadas pelas Emsi nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (Dsei) e pela Rede de Atenção à Saúde (RAS) existente no SUS.

Todos os indígenas com tosse, independentemente do tempo, devem ser avaliados clinicamente e realizar exames de diagnóstico laboratorial: baciloscopia do escarro e/ou TRM-TB, acrescidos de cultura e TS e, quando possível, radiografia de tórax como método auxiliar para o diagnóstico da TB.

A notificação de todo indígena com TB deve ser registrada no Sinan e no Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (Siasi), o qual é gerenciado pela Secretaria Especial de Saúde Indígena (Sesai) e contempla registro dos dados de indígenas aldeados.

A vigilância dos contatos deve ser realizada entre todos os habitantes de um domicílio e, em alguns casos, estendida para outros núcleos familiares que mantenham intensa interação com o caso de TB identificado. Para os contatos identificados, são recomendadas as mesmas atividades da população geral (ver tópico "Investigação de contatos"). Casos de ILTB que iniciarem o tratamento devem ser notificados no IL-TB.

PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS (PVHA)

Em PVHA, a busca ativa da TB está baseada no rastreamento dos quatro sinais/sintomas da TB (tosse, e/ou febre, e/ou emagrecimento, e/ou sudorese noturna), em todas as visitas das PVHA ao serviço de saúde, mesmo sabendo-se que esses sintomas não são exclusivos da TB. A presença de qualquer um deles deve desencadear a investigação específica para TB, que pode variar de acordo com a forma clínica da TB sob suspeição. Quanto maior a imunossupressão, maior a possibilidade de formas atípicas e disseminadas.

Uma vez que o diagnóstico da infecção pelo HIV é realizado, a pessoa coinfectada deve ser encaminhada rapidamente para o início da terapia antirretroviral (Tarv), lembrando que o atraso no início desta está relacionado à piora do prognóstico, especialmente em pessoas com TB e imunossupressão grave (Brasil, 2013b).

O tratamento da ILTB em PVHA segue as mesmas recomendações definidas para a população geral e poderá ser realizado pela Atenção Primária ou nos serviços especializados no atendimento do HIV. Casos de ILTB que iniciaram o tratamento devem ser notificados no ILTB. A avaliação de contatos da PVHA com TB está indicada para qualquer forma clínica de TB. De modo análogo às crianças, a PVHA com TB pode não ser o caso-fonte, e a avaliação de contatos permitiria descobrir outras pessoas com a doença.

Caso o diagnóstico da TB em PVHA tenha sido realizado em um serviço especializado, a avaliação de contatos pode ser efetuada por uma unidade da Atenção Primária. A unidade especializada deve entrar em contato com a unidade da AP estabelecer o fluxo de informações e permitir o acolhimento e a avaliação dos contatos.

PROFISSIONAIS DE SAÚDE

O profissional de saúde com sinais e/ou sintomas compatíveis com TB deve ser submetido aos mesmos exames laboratoriais e à radiografia de tórax preconizados para a população geral. Até que o diagnóstico de TB seja excluído ou até que o caso seja considerado não infectante, recomenda-se que o profissional de saúde com suspeita ou com TB pulmonar ou laríngea confirmada permaneça afastado das suas atividades laborais.

Os trabalhadores de saúde com TB devem ser autorizados a retornar ao trabalho quando:

- Tiverem dois resultados negativos de baciloscopia coletados em dias diferentes, com pelo menos 24 horas de intervalo, após 15 dias de tratamento.
- Responderem ao tratamento da TB com melhora clínica e bacteriológica.

A investigação da ILTB em profissionais de saúde deve ser realizada nos exames admissionais e periódicos (anuais) do trabalhador ou sempre que necessário, por meio da PT. Salienta-se que trabalhadores de outras categorias profissionais que exercem funções em instituições com risco aumentado de transmissão de TB, por exemplo, no sistema prisional, também devem ser submetidos a exames admissionais e periódicos para investigação da ILTB.

- Caso a PT seja <10 mm, repeti-la em uma a três semanas para avaliação do efeito *booster* – em caso de efeito *booster* positivo, não repetir a PT (Menzies, 1999).
- Em caso de persistência de PT <10 mm, repeti-la a cada 12 meses, quando o profissional de saúde atuar em locais de elevado risco de transmissão de *M. tuberculosis*. Será considerada ILTB recente quando ocorrer conversão da PT, caracterizada por incremento de 10 mm em relação ao valor encontrado na última PT realizada – nesse caso, considerar tratamento de ILTB.
- Caso a PT seja >10 mm no exame admissional, não se indica o tratamento da ILTB, por não ser possível identificar o período da infecção. O tratamento da ILTB é indicado para casos de infecção recente. Nesses casos, não é preciso repetir a PT (ver mais no *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (Brasil, 2019b).

COLETA E ANÁLISE DE DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados coletados deverão ser registrados, consolidados e analisados pela unidade de saúde e pelos níveis municipal, estadual e federal do sistema de saúde.

Os casos de TB notificados e incluídos no Sinan geram uma base de dados, que pode ser exportada para o formato *database file*. Por sua vez, os coletados no Site-TB e no ILTB são exportados em .xls, ou podem ser analisados em ferramentas disponíveis para os usuários desses dois sistemas. A partir desses dados, é possível analisar indicadores operacionais e epidemiológicos importantes para a análise do perfil epidemiológico da TB e da ILTB no País, e para o monitoramento e a avaliação das ações de controle.

Para que as informações se tornem efetivamente úteis, é imprescindível que análises de qualidade das bases de dados (completitude, consistência, duplicidade e vinculação de registros) sejam efetuadas regularmente (ver o *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (Brasil, 2019b).

VIGILÂNCIA DOS TRATAMENTOS ESPECIAIS

Pessoas em tratamentos especiais de TB são aquelas que tiveram indicação de uso de esquemas diferentes do esquema básico, seja pela ocorrência de comorbidades, de reações adversas ou por resistência a algum medicamento para tratamento da TB.

Todas as pessoas em tratamentos especiais de TB deverão ser acompanhadas nas unidades de referência para o tratamento da doença. As referências secundárias são indicadas para tratar indivíduos com TB que apresentaram efeitos adversos "maiores" e comorbidades. Por seu turno, as referências terciárias são indicadas para os casos de TB DR (ver o *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (Brasil, 2019b).

Esses casos deverão ser obrigatoriamente notificados e encerrados no Sinan, sistema oficial para o registro das doenças de notificação compulsória do País, e notificados no Site-TB. Esse é um sistema on-line, complementar ao Sinan, que permite notificar, acompanhar e encerrar tais casos (Brasil, 2016).

FLUXO DE NOTIFICAÇÕES: SINAN E SITE-TB

Tendo em vista a utilização de dois sistemas de informação, é importante o estabelecimento de critérios para notificação e encerramento dos casos em cada um deles, bem como para os fluxos entre ambos.

Casos que devem ser encerrados no Sinan e notificados no Site-TB:

- Casos de TB que iniciaram tratamento com o esquema básico e necessitaram utilizar algum esquema especial de tratamento deverão ser encerrados no Sinan como "mudança de esquema", "falência" ou "TB DR", de acordo com as suas especificidades, e notificados no Site-TB.
- Casos de TB que iniciaram tratamento com esquema especial, seja por comorbidades ou resistência, devem ser notificados no Sinan, encerrados como mudança de esquema ou TB DR e notificados no Site-TB.
- Casos de MNT não devem ser notificados no Sinan. No entanto, se isso ocorrer, eles devem ser encerrados como "mudança de diagnóstico" no Sinan antes de serem notificados no Site-TB.
- Casos com monorresistência à isoniazida ou à rifampicina deverão ser encerrados no Sinan como TB DR e, posteriormente, notificados no Site-TB, independentemente do esquema de tratamento a ser utilizado.
- Casos com diagnóstico de resistência à rifampicina pelo TRM-TB devem ser encerrados no Sinan como TB DR e notificados no Site-TB, independentemente do esquema de tratamento utilizado, e mesmo antes da confirmação do tipo de resistência pelo TS.
- Toda pessoa com diagnóstico inicial de TB DR primária deve ser notificada no Sinan, para, em seguida, ser notificada no Site-TB.

Casos notificados no Sinan que não devem ser notificados no Site-TB:

- Casos de coinfecção TB-HIV em que a rifampicina for substituída pela rifabutina, por não serem considerados tratamentos especiais.
- Casos com alguma complicação durante o tratamento com o esquema básico, que farão a reintrodução do esquema droga a droga. Esses casos só deverão ser notificados no Site-TB após a definição do esquema especial definitivo.
- Casos com monorresistência à estreptomicina, ao etambutol ou à pirazinamida, que mantenham o uso do esquema básico.

Em todas as situações anteriores, o acompanhamento deve ser feito no Sinan até seu encerramento. Outras recomendações para casos com histórico de tratamento especial de TB:

- Casos encerrados no Site-TB como cura ou tratamento completo que apresentarem recidiva deverão ser notificados e encerrados novamente no Sinan, mesmo que iniciem o tratamento com esquema especial e precisem ser renotificados no Site-TB.
- Casos encerrados no Site-TB como abandono deverão ser renotificados e encerrados no Sinan para posterior notificação no Site-TB.
- Casos notificados no Site-TB com o diagnóstico de resistência à rifampicina pelo TRM-TB e, posteriormente, classificados como TB sensível pelo TS, e cujo reinício do esquema básico seja decidido pelo médico assistente, devem ser encerrados no Site-TB como mudança de esquema. No Sinan, o caso encerrado como TB DR deve ser reaberto para dar continuidade ao tratamento com esquema básico. Caso o médico assistente mantenha o esquema especial em tratamento, continuar o seguimento no Site-TB até seu encerramento.

CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS INSERIDOS NO SITE-TB

- **TB com esquema especial:** qualquer caso de TB sensível ou sem comprovação laboratorial de resistência, que utilize outro tratamento diferente do esquema básico (exceto PVHA em uso de rifabutina).
- **TB DR:** caso de TB com qualquer tipo de resistência identificada pelo TS ou TRM-TB, independentemente do esquema de tratamento utilizado, exceto casos de monorresistência ao etambutol, à pirazinamida ou à estreptomicina, que mantenham a utilização do esquema básico. Esses deverão manter seu seguimento no Sinan.
- **MNT:** casos com identificação de MNT pelos métodos laboratoriais (cultura para micobactéria com identificação de espécie ou por biologia molecular), que foram identificados como diagnóstico diferencial de TB.

No Quadro 14 estão descritas as definições de tipo de entrada dos casos de TB notificados no Site-TB. Essas definições são utilizadas para fins de vigilância. Para mais informações sobre os tipos de entrada da MNT, consultar o capítulo "Micobactérias não tuberculosas" deste Guia.

Durante a notificação da TB DR no sistema, há necessidade de classificação do caso conforme o padrão de resistência (Quadro 15) do bacilo identificado pelo TS ou TRM-TB.

QUADRO 14 – Tipos de entrada das notificações de casos de TB com indicação de esquema especial e tuberculose drogarresistente no Site-TB

TIPOS DE ENTRADA	TUBERCULOSE COM ESQUEMA ESPECIAL (TB)	TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TB DR)
Caso novo	–	Qualquer pessoa que nunca se submeteu ao tratamento para TB DR, ou o fez por menos de 30 dias.
Após abandono	Caso de TB sensível tratado anteriormente com esquema especial, mas que deixou de tomar os medicamentos por 30 dias consecutivos ou mais.	Caso de TB DR tratado anteriormente com esquema para TB DR, mas que deixou de tomar os medicamentos por 30 dias consecutivos ou mais.
Recidiva	Caso de TB sensível, tratado anteriormente com esquema especial e que recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento.	Caso de TB DR, tratado anteriormente com esquema para TB DR e que recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento.
Falência	Caso de TB sensível que apresentou falência ao tratamento de tuberculose (ainda sem comprovação laboratorial de resistência).	Caso de TB DR que apresentou falência ao tratamento de TB DR.
Mudança de esquema	Caso de TB sensível tratado com esquema básico ou esquema especial que necessitou mudar o esquema de tratamento devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos.	Caso de TB DR tratado com esquema de TB DR que necessitou mudar o esquema de tratamento devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos.
Mudança do padrão de resistência	–	Caso de TB DR em que há alteração do padrão de resistência, com necessidade de um novo tratamento para TB DR.

Fonte: Brasil, 2019b.

Observação: em caso de alteração do esquema de tratamento em uso com a inclusão de dois os mais medicamentos, com exceção da piridoxina, há necessidade de renotificação do caso no sistema. Na renotificação, o tipo de entrada deve ser observado, visto que a troca de dois ou mais medicamentos pode ter sido por mudança de esquema (sem alteração do padrão de resistência), ou por mudança no padrão de resistência.

QUADRO 15 – Classificação da TB DR de acordo com o padrão de resistência

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
Monorresistência	Resistência a 1 fármaco antituberculose pelo teste de sensibilidade
Polirresistência	Resistência a 2 ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.
Multirresistência	Resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida.
Pré-resistência extensiva	Resistência à rifampicina e isoniazida e alguma fluorquinolona
Resistência extensiva	Resistência à rifampicina e à isoniazida, associada à resistencia a alguma fluoroquinolona e a bedaquilina ou linezolida
Resistência à rifampicina	Resistência à rifampicina diagnosticada por meio do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), independentemente de resultados futuros utilizando teste de sensibilidade.

Fonte: Brasil, 2019b.

ACOMPANHAMENTO DE CASOS

As informações do caso, tais como a inserção de resultados laboratoriais e as dispensações dos medicamentos, devem ser preenchidas no mínimo mensalmente, para que os dados estejam atualizados no momento da realização do pedido de medicamentos. Esse procedimento é continuamente realizado até o encerramento do caso. No Site-TB, em situações de transferência de casos entre unidades de referência, não há necessidade de notificar novamente o indivíduo. A unidade de referência que transfere o caso deve selecionar a opção "transferência" e indicar o nome da referência de destino (situação somente possível entre referências/hospitais cadastrados no sistema). Além disso, essa unidade também pode realizar a transferência de medicamentos, se necessário.

A unidade de saúde receptora deverá aceitar a transferência do caso e, se necessário, dos medicamentos, e dar continuidade ao tratamento. Em caso de transferência dos medicamentos, é necessário remover a medicação do estoque atual e transferi-la para o serviço que irá receber a pessoa em tratamento. O transporte dessa medicação deverá ser organizado localmente.

ENCERRAMENTO DE CASOS E ACOMPANHAMENTO PÓS-CURA

Os encerramentos dos casos de TB e TB DR no Site-TB estão contemplados no Quadro 16. Para mais informações sobre os encerramentos dos casos de MNT, consultar o capítulo "Micobactérias não tuberculosas" deste Guia.

QUADRO 16 – Encerramentos dos casos de tuberculose com esquema especial e tuberculose drogarresistente

TIPOS DE ENCERRAMENTO	TUBERCULOSE COM ESQUEMA ESPECIAL (TB)	TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TB DR)
Cura	Indivíduo com tuberculose que apresentar duas baciloscopias negativas, sendo uma em qualquer mês de acompanhamento e outra ao final do tratamento (5º ou 6º mês). Para os casos com necessidade de ampliar o tempo de tratamento, serão considerados os dois últimos meses.	Para registrar cura de TB DR, devem-se considerar o tempo previsto para o tratamento e as avaliações clínicas, radiológicas e bacteriológicas. Recomenda-se a realização de cultura mensal até conversão, e posteriormente trimestral. Para o caso de TB MDR ou TB XDR, será considerado curado o caso que apresentar pelo menos três culturas negativas após o 12º mês de tratamento.
Tratamento completo	Indivíduo com tuberculose que completou o tratamento sem evidência de falência, e teve alta com base em critérios clínicos e radiológicos, por impossibilidade de realizar exames de baciloscopia ou cultura.	Indivíduo com TB DR que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis, porém sem as culturas de acompanhamento realizadas.
Abandono	Indivíduo com tuberculose que interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.	Indivíduo com TB DR que interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.
Falência	Indivíduo com tuberculose que apresente: persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento; baciloscopia positiva (++ ou +++) no início do tratamento, mantida até o 4º mês; baciloscopia positiva inicial seguida de negativação e de novos resultados positivos por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento. O aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, nas proximidades do 5º ou 6º mês do tratamento, isoladamente, não significa, necessariamente, a falência do tratamento. O caso deverá ser acompanhado com exames bacteriológicos (baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade) para melhor definição.	Ausência de conversão bacteriológica e de melhora clínica após oito meses de tratamento usando medicamentos de segunda linha ou reversão bacteriológica (duas culturas positivas) e piora clínica, após evolução favorável inicial.
Óbito por tuberculose	Indivíduo com tuberculose cujo óbito foi causado pela tuberculose, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do SIM.	Indivíduo cujo óbito foi causado pela tuberculose, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do SIM.
Óbito por outra causa	Indivíduo com tuberculose cujo óbito foi devido a causas diferentes da tuberculose, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do SIM.	Indivíduo com TB DR cujo óbito foi devido a causas diferentes da tuberculose, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações do SIM.

continua

conclusão

TIPOS DE ENCERRAMENTO	TUBERCULOSE COM ESQUEMA ESPECIAL (TB)	TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TB DR)
Mudança de esquema	Indivíduo com tuberculose que necessite de alteração no esquema especial já adotado, devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos. A alteração de dois ou mais medicamentos (exceto piridoxina) é considerada mudança de esquema.	Indivíduo com TB DR que necessite de alteração do esquema especial já adotado, devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos. A alteração de dois ou mais medicamentos (exceto piridoxina) é considerada mudança de esquema.
Mudança do padrão de resistência	Quando houver confirmação, por meio de teste de sensibilidade ou TRM-TB, de resistência a qualquer medicamento antituberculose.	Indivíduo com TB DR que evoluiu com ampliação da resistência com um novo TS, sendo necessária a troca de categoria. Exemplo: caso de monorresistência à isoniazida que evoluiu para multirresistência.
Mudança de diagnóstico	Será dada quando ocorrer alteração no diagnóstico e for elucidado que não se tratava de caso de tuberculose.	Será dada quando ocorrer alteração no diagnóstico de tuberculose para os casos de TB DR.
Abandono primário	Indivíduo com tuberculose sensível e com indicação de esquema especial, que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu por 30 dias consecutivos ou mais, ou que não iniciou o tratamento quando diagnosticado.	Indivíduo com TB DR que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu 30 dias consecutivos ou mais, ou, quando diagnosticado, não iniciou o tratamento.
Transferido para outro país	Indivíduo com tuberculose que é transferido para outro país durante o tratamento para TB. Casos transferidos para outros serviços de saúde no Brasil não devem ser encerrados como transferência para outro país. A funcionalidade de transferências do sistema deve ser utilizada.	Indivíduo com TB DR que é transferido para outro país durante o tratamento para TB. Casos transferidos para outros serviços de saúde no Brasil não devem ser encerrados como transferência para outro país. A funcionalidade de transferências do sistema deve ser utilizada.

Fonte: Brasil, 2019b.

TB: tuberculose; TB DR: tuberculose drogarresistente; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade.

ACOMPANHAMENTO PÓS-CURA

É preconizado o acompanhamento do caso de TB resistente por, pelo menos, dois anos após a cura, podendo chegar a cinco anos de acompanhamento, com o objetivo de se detectar precocemente a recidiva.

As coordenações dos Programas de Controle da Tuberculose em todas as esferas (nacional, estadual e municipal), os laboratórios e os serviços responsáveis pelo atendimento dos casos devem ter acesso ao Site-TB, contribuindo para a Vigilância Epidemiológica dos casos de TB que realizam tratamentos especiais.

GERENCIAMENTO DE MEDICAMENTOS PARA ESQUEMAS ESPECIAIS

O Site-TB também possibilita o gerenciamento dos medicamentos especiais. Recomenda-se:

- Manter atualizadas as notificações e o acompanhamento dos casos de TB nesse sistema, a fim de se possibilitar o cálculo adequado das quantidades de cada medicamento a serem enviadas aos serviços de referência.
- Verificar os esquemas, as datas de início e fim do tratamento, a dose, a frequência semanal e a concentração de cada medicamento prescrito antes de realizar o pedido no sistema, o que deve ser feito pelo profissional responsável pela gestão de medicamentos da unidade.
- Realizar nova solicitação quando o estoque de qualquer medicamento atingir a quantidade para 30 dias de duração.
- Registrar, no mínimo mensalmente, a dispensação dos medicamentos no sistema para cada pessoa em tratamento.

VIGILÂNCIA DO ÓBITO COM MENÇÃO DE TUBERCULOSE NAS CAUSAS DE MORTE

A vigilância do óbito com menção da TB contribui para identificar fatores associados ao óbito e subsidiar as ações de controle e a melhoria dos sistemas de informação de TB. Deverá ocorrer em todas as unidades federadas do Brasil, por meio dos programas estaduais e municipais de controle da TB. Possui diversas etapas que visam elucidar as razões de ocorrência do óbito. Para finalizar a investigação, orienta-se que um grupo de trabalho formado por diversos atores discuta os determinantes que ocasionaram o óbito, identifique as fragilidades existentes nos diversos níveis de atenção à saúde e proponha recomendações para qualificar a assistência à saúde da pessoa com TB (Brasil, 2017).

A vigilância do óbito com menção de TB nas causas de morte tem como objetivos:

- Identificar as condições individuais e de acesso aos serviços de saúde das pessoas com TB que evoluíram para o óbito.
- Identificar e examinar os contatos de pessoas com TB que evoluíram para o óbito e não foram avaliados pelos serviços de saúde.
- Analisar e corrigir (quanti e qualitativamente) as informações do Sinan, do Site-TB e do SIM.
- Propor medidas que possam reduzir o número de mortes por TB.

CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ÓBITOS A SEREM INVESTIGADOS

Deve ser investigado todo óbito com menção de TB em qualquer parte do atestado de óbito, independentemente de o caso estar ou não notificado no Sinan ou no Site-TB, conforme os critérios a seguir.

- Óbitos registrados no SIM com quaisquer menções dos seguintes códigos da CID-10: A15 ao A19 (tuberculose); J65 (pneumoconiose associada com tuberculose); O98.0 (tuberculose complicando a gravidez, o parto e o puerpério); P37.0 (tuberculose congênita); K93.0 (transtornos devido à tuberculose do intestino, do peritônio e dos gânglios do mesentério); M49.0 (tuberculose da coluna vertebral); M90.0 (tuberculose óssea); N74.0 (tuberculose do colo do útero); e N74.1(tuberculose da pelve feminina).
- Casos de TB notificados no Sinan ou no Site-TB e que apresentaram o registro da categoria óbito (por TB ou outras causas) no desfecho do caso.

Priorizar os casos que não foram notificados e apenas diagnosticados após a morte.

Para mais informações e instrumentos para a investigação, consultar o *Protocolo para Vigilância do Óbito com Menção de Tuberculose nas Causas de Morte* (Brasil, 2017).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

As principais medidas de prevenção e controle da TB dizem respeito à identificação precoce de casos suspeitos e ao tratamento adequado dos casos confirmados. Também são importantes a oferta da vacina BCG, que previne as formas mais graves da TB em crianças, e a implementação da identificação e do tratamento da ILTB, além da adoção de medidas de controle de infecção por aerossóis em serviços de saúde (ver *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* (Brasil, 2019b)).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, Brasília, DF, ano 6, n. 16, p. 1-14, set. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM n.º 29, de 17 de dezembro de 2013**. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências. Brasília, DF: MS, 2013a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2013/prt0029_17_12_2013.html. Acesso em: 6 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.533, de 18 de agosto de 2016. Redefine o calendário nacional de vacinação, o calendário nacional de vacinação dos povos indígenas e as campanhas nacionais de vacinação, no âmbito do programa nacional de imunizações (PNI), em todo o território nacional. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 160, p. 55, 19 ago.

2016. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1-533-de-18-de-agosto-de-2016-23512019. Acesso em: 12 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 264, de 17 de fevereiro de 2020**. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2020a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html. Acesso em: 19 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 940, de 28 de abril de 2011**. Regulamenta o Sistema Cartão Nacional de Saúde (Sistema Cartão). Brasília, DF: MS, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0940_28_04_2011.html. Acesso em: 9 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para o manejo da coinfecção TB- HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS**. Brasília, DF: MS, 2013b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_manejo_coinfeccao_tb_hiv.pdf. Acesso em: 9 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual sobre o cuidado à saúde junto à população em situação de rua**. Brasília, DF: MS, 2012a. 98 p. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/manual_cuidado_populalcao_rua.pdf. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Humanização da Atenção e Gestão do SUS. **Clínica ampliada e compartilhada**. Brasília, DF: MS, 2012b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/clinica_ampliada_compartilhada.pdf. Acesso em: 13 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020**. Brasília, DF: MS, 2019a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 11 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**: Tuberculose 2020. Brasília, DF: MS, 2020b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2020/boletim-tuberculose-2020-marcas-1.pdf. Acesso em: 25 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Guia orientador**: promoção da proteção social para as pessoas acometidas pela tuberculose. Brasília, DF: MS, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/guia-orientador-promocao-da-protecao-social-para-as-pessoas-acometidas-pela-tuberculose. Acesso em: 25 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de recomendações para o diagnóstico laboratorial de tuberculose e micobactérias não tuberculosas de interesse**

em saúde pública no Brasil. Brasília, DF: MS, 2022b. 492 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-para-diagnostico-laboratorial-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-de-interesse-em-saude-publica-no-brasil.pdf/view. Acesso em: 19 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Ofício Circular n.º 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS**. Orientação sobre o uso das doses fixas pediátricas RHZ (rifampicina 75mg, isoniazida 50mg e pirazinamida 150mg) e RH (rifampicina 75mg e isoniazida 50mg) comprimidos dispersíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica. Brasília, DF: MS, 2020c. Disponível em: http://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-32020cgdrdccisvsms. Acesso em: 3 jan. 2023;

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2014. 250 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo para vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte**. Brasília, DF: MS, 2017. 68 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_vigilancia_obito_mencao_tuberculose.pdf. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2018a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/protocolo-de-vigilancia-da-infeccao-latente-pelo-mycobacterium- tuberculosis-no-brasil. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2019b. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de- recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil/. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota Informativa n.º 5/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS**. Dispõe sobre atualização das Recomendações do Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis com a disponibilização da rifapentina. Brasília, DF: MS, 2021a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota- informativa-no-52021-cgdrdccisvsms-0. Acesso em: 8 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Informativa n.º 10/2019-CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Atualiza recomendação sobre revacinação com BCG em crianças vacinadas que não desenvolveram cicatriz vacinal. Brasília, DF: MS, 2019c. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-informativa-10-2019-cgpni.pdf. Acesso em: 29 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Nota Informativa nº. 1/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS**. Disponibilidade da rifapentina para o Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis. Brasília, DF: MS, 2022c. Disponível em: http://antigo.aids.gov.br/system/tdf/legislacao/2022/-notas_informativas/2022_-_nota_informativa_n_1_2022_disponibilidade_rifapentina.pdf?file=1&type=node&id=68379&force=1. Acesso em: 19 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação 2019**. Brasília, DF: MS, 2019d. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinacao-Site.pdf. Acesso em: 18 abr. 2019.

BRASIL. Ministério Extraordinário da Segurança Pública; CONSELHO NACIONAL DE POLÍTICA CRIMINAL E PENITENCIÁRIA. Resolução n.º 3, de 7 de junho de 2018. Indicar às Secretarias responsáveis pelos assuntos penitenciários e de saúde nos Estados e no Distrito Federal que promovam a adequação de suas normas penitenciárias, em conformidade com as recomendações nacionais do Ministério da Saúde e do documento de recomendações aprovado conjuntamente pelo UNAIDS, pela OMS, o UNODC, pela OIT e pelo PNUD para o enfrentamento à epidemia da infecção pelo HIV, das infecções sexualmente transmissíveis, das hepatites virais e da tuberculose nas prisões, em consonância com as legislações nacionais. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 112, p. 78, 13 jun. 2018b. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/25404881/do1-2018-06-13-resolucao-n-3-de-7-junho-de-2018-25404825. Acesso em: 6 set. 2019.

BURGESS, L. J.; SWANEPOEL, C. G.; TALJAARD, J. J. Me use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. **Tuberculosis**, Edinburgh, v. 81, n. 3, p. 243-248, 2001.

CONDE, M. B.; SOUZA, G. R. M. **Pneumologia e tisiologia**: uma abordagem prática. São Paulo: Atheneu, 2009.

FARGA, V.; CAMINERO, J. A. **Tuberculosis**. Santiago de Chile: Mediterraneo, 2011.

HERTTING, O.; SHINGADIA, D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. **Journal of Infection**, v. 68, p. S151-S154, 2014. Suppl 1.

HUAMAN, M. A.; STERLING, T. R. Treatment of Latent Tuberculosis Infection – An Update. **Clin Chest Med.**, v. 40, n. 4, p. 839-848, 2019.

KATARIA, Y. P.; KHURSHID, I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. **Chest**, Chicago, v. 120, n. 2, p. 334-336, 2001.

KRITSKI, A.; MELO, F. A. F. Tuberculosis in adults. *In*: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. (ed.). **Tuberculosis 2007**: from basic science to patient care. 2007. cap. 15, p. 487-524. Disponível em: http://pdf.flyingpublisher.com/tuberculosis2007.pdf. Acesso em: 15 mar. 2019.

MACIEL, E. L. N.; SALES, C. M. M. A vigilância epidemiológica da tuberculose no Brasil: como é possível avançar mais? **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 1, p. 175-178, jan./mar. 2016.

MENZIES, D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 1, p. 15-21, Jan. 1999.

RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS. **Tuberculosis**: a guide for national tuberculosis programs. submitted to the U.S. Arlington: RPMP, 2005.

SANT'ANNA, C. C. *et al*. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, Paris, v. 10, n. 4, p. 463-465, Apr. 2006.

SHARMA, S. K. *et al*. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. **Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences**, New Delhi, v. 43, n. 3, p. 149-155, July/Sept. 2001.

SMIEJA, M. *et al*. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. **Cochrane Database Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, p. CD001363, 2000.

VARANDA, W.; ADORNO, R. C. F. Descartáveis urbanos: discutindo a complexidade da população de rua e o desafio para políticas de saúde. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 56-69, abr. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children**. 2. ed. Genebra: OMS, 2014. Disponível em: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf. Acesso em: 29 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Treatment of tuberculosis**: Guidelines for national programmes. 3. ed. Genebra: OMS, 2003. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/. Acesso em: 29 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO operational handbook on tuberculosis**. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Genebra: WHO, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614. Acesso em: 3 jan. 2023.

MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

CID-10: A31

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Micobactérias não tuberculosas (MNT) são todas as espécies do gênero *Mycobacterium* que não pertencem ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) nem à espécie *Mycobacterium leprae* (Devulder *et al*., 2005).

AGENTE ETIOLÓGICO

Existem 209 espécies oficialmente validadas de micobactérias, segundo bases de dados de taxonomia de procariotos[1].

Muitas espécies têm sido agrupadas em complexos, por apresentarem características comuns. Os complexos de maior significância clínica são o complexo *Mycobacterium avium* e o complexo *Mycobacterium fortuitum*, além das espécies *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium chelonae* (Oren; Garrity, 2016).

As MNT dividem-se em dois grupos, de acordo com a velocidade de crescimento: micobactérias de crescimento rápido (MCR), que formam colônias em meio sólido em até sete dias, e micobactérias de crescimento lento (MCL), que demoram mais de sete dias para formar colônias em meio sólido (Quadro 1). Existe uma relação entre padrões clínicos de doença e os grupos MCR e MCL. As infecções pulmonares e de linfonodos são causadas principalmente por MCL, ao passo que as infecções de pele, tecidos moles, ossos e articulações são causadas mais frequentemente por MCR. Além disso, os dois grupos diferem em relação à sensibilidade a antimicrobianos (Tortoli, 2009).

[1]https://www.bacterio.net/genus/mycobacterium.

QUADRO 1 – Principais espécies de MNT de acordo com velocidade de crescimento, produção de pigmento e patogenicidade

CRESCIMENTO	GRUPO	PRODUÇÃO DE PIGMENTO	PATÓGENOS OPORTUNISTAS	SAPRÓFITAS[a]
Lento	1	Fotocromogênicas[b]	• *M. kansasii* • *M. marinum* • *M. simiae*	*M. asiaticum*
	2	Escotocromogênicas[c]	*M. szulgai*	• *M. scrofulaceum* • *M. gordonae*
	3	Não cromogênicas[d]	• *Complexo M. avium* • *M. intracellulare* • *M. chimaera* • *M. mucogenicum* • *M. haemophilum*	• *Complexo M. terrae* • *M. malmoense* • *M. genavense* • *M. xenopi* • *M. nonchromogenicum*
Rápido[e]	4	–	• *Grupo M. abscessus* • *M. fortuitum* • *M. chelonae* • *M. franklinii*	• *M. peregrinum* • *M. smegmatis* • *M. vaccae*

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Saprófitas: podem ser isoladas em material clínico, mas há necessidade de novos isolamentos para confirmar a infecção.

[b] Fotocromogênicas: produzem pigmento amarelo-alaranjado apenas em presença de luz.

[c] Escotocromogênicas: produzem pigmento amarelo-alaranjado independentemente de serem cultivadas no escuro ou na luz.

[d] Não cromogênicas: nunca produzem pigmento, independentemente das condições da cultura.

[e] Crescimento rápido: apresentam colônias visíveis em meio sólido em até sete dias.

RESERVATÓRIO

As MNT são ubíquas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, criando possíveis fontes de contaminação e doença em humanos, ao contrário das espécies que compõem o CMTB e *M. leprae*, que são qualificadas como estritamente patogênicas e que raramente são encontradas no ambiente.

MODO DE TRANSMISSÃO

A exposição ao meio ambiente, associada a características inatas das MNT, contribui para a ocorrência de infecções oportunistas por inalação de aerossóis. Não é conhecida a transmissão de MNT entre pessoas.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação não é bem conhecido e usualmente depende do tipo de crescimento, rápido ou lento. Como as MNT estão presentes no ambiente, sendo possível a colonização de vias aéreas sem causarem doença, tal definição geralmente não se aplica a esse patógeno. Quando a inoculação ocorre após procedimento invasivo, o período de incubação depende basicamente do tipo de crescimento do agente, se MCR ou MCL.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

As MNT não são de transmissão inter-humanos, mas são transmissíveis por meio de materiais contaminados que não passaram pelos procedimentos de assepsia definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O período de viabilidade das micobactérias nesses fômites é variável. Recomenda-se realizar o procedimento de assepsia sempre que possível.

SENSIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A apresentação da doença causada por MNT varia de acordo com fatores do hospedeiro e com a espécie de micobactéria. A apresentação clínica mais frequente é a doença pulmonar, que se manifesta predominantemente em adultos. Entre as doenças estruturais pulmonares, incluem-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc), as bronquiectasias, as pneumoconioses, as sequelas de tuberculose e a fibrose cística, além de outras mais raras. No que tange à alteração da imunidade, destaca-se a presença da infecção pelo HIV e as alterações da resposta imune do hospedeiro (Griffith *et al*., 2007).

Antes do início da epidemia da aids, as doenças causadas por MNT eram principalmente pulmonares, ou confinadas a linfonodos ou pele. Esse quadro foi alterado dramaticamente com a emergência dessa epidemia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Descrevem-se, neste Guia, as manifestações clínicas mais frequentes das MNT que têm como diagnóstico diferencial a tuberculose.

Os sintomas da doença pulmonar causada por MNT incluem: tosse produtiva, dispneia, hemoptise, febre, perda de peso e fadiga. Esses sintomas podem ser confundidos com os de doenças pulmonares estruturais preexistentes.

Como a apresentação clínica é por vezes semelhante à da tuberculose (TB) pulmonar, e a baciloscopia não diferencia as espécies de micobactérias, é possível que muitos casos de doença pulmonar por MNT sejam diagnosticados como TB. Ademais, como as alterações radiológicas também podem ser semelhantes às da TB pulmonar, a doença por MNT deve ser sempre considerada, especialmente nas situações em que a resposta ao tratamento da TB não for efetiva. Atualmente, com a disponibilidade do teste rápido molecular para TB (TRM-TB), na suspeita de TB, se o resultado do TRM-TB for negativo e a baciloscopia for positiva, ou se os sintomas, os sinais e as imagens radiológicas forem compatíveis, deve-se considerar a possibilidade da presença de MNT. Sempre que houver suspeita de MNT deve ser solicitado um exame de cultura para micobactérias para confirmação laboratorial.

Há relatos de doença pulmonar por MNT associada à aspergilose broncopulmonar alérgica e/ou à identificação de *Aspergillus* spp. no escarro ou no líquido broncoalveolar.

As MCR são descritas como causadoras de doença cutânea, subcutânea e óssea, além de ceratite, após procedimentos cirúrgicos.

M. gordonae é frequentemente considerada agente de contaminação em laboratórios, sendo isolada de reagentes e equipamentos. Todavia, há relatos de casos de doença pulmonar progressiva e de doença disseminada em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Portanto, imunodeprimidos, como as PVHA, podem adoecer por qualquer espécie de MNT, inclusive as menos patogênicas.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

Em crianças, as MNT causam linfadenites, infecções cutâneas e de tecidos moles e, ocasionalmente, doença pulmonar ou disseminada.

Linfadenite localizada (cervical)

É a manifestação mais frequente em crianças imunocompetentes, indistinguível clinicamente da linfadenite por *M. tuberculosis,* que sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial. O diagnóstico diferencial na linfonodopatia unilateral inclui infecção estreptocócica, ou por *Bartonella*, *Brucella* e *Toxoplasma*, assim como linfoma. Os patógenos mais comuns são as espécies do complexo *Mycobacterium avium* (CMA) e *M. haemophilum.*

Doença pulmonar

Raramente descrita em crianças saudáveis sem predisposição pulmonar. Espécies do CMA e *M. abscessus* são os agentes mais encontrados em crianças com fibrose cística, embora outras espécies possam ser isoladas nesses casos.

Doença disseminada

Crianças imunodeprimidas podem apresentar uma combinação de febre, perda de peso, diarreia, osteomielite ou artrite, linfadenite generalizada, abscesso subcutâneo ou dermatite e hepato-esplenomegalia.

Fibrose cística

Indivíduos com curso estável de fibrose cística devem realizar, anualmente, cultura para micobactérias no escarro espontâneo.

Não é incomum que mais de uma espécie de MNT seja isolada em um indivíduo com fibrose cística. Nesse caso, o seguimento de culturas deve ser realizado para determinar qual espécie é persistentemente positiva, sendo esta a mais provável causadora da doença.

As pessoas que utilizam azitromicina como parte do tratamento médico para fibrose cística e que apresentem cultura positiva para MNT devem suspender o uso desse medicamento enquanto estiverem em investigação. A monoterapia com macrolídeo pode determinar a seleção de resistência. Ainda assim, o macrolídeo pode ser incluído no tratamento multidroga, se forem preenchidos os critérios de doença por MNT, considerando-se ideal realizar teste de suscetibilidade nessa situação, quando padronizado para espécie identificada.

Todas as pessoas com fibrose cística consideradas candidatas para transplante pulmonar devem ser avaliadas quanto à presença de doença pulmonar por MNT; entretanto a doença por MNT não exclui a possibilidade de transplante.

Pessoas vivendo com HIV/aids

Micobacterioses disseminadas podem ocorrer, principalmente, em PVHA com contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 50 células/mm^3 (Griffith *et al.*, 2007).

Nessa situação, deve-se realizar quimioprofilaxia com azitromicina ou claritromicina. A terapia deve ser descontinuada quando CD4+ >100 células/mm^3 por três meses consecutivos, em profilaxia primária (pessoa que nunca teve doença causada por MNT), ou por seis meses consecutivos, quando a profilaxia for secundária (paciente já teve doença por MNT), conforme o Quadro 2.

QUADRO 2 – Profilaxia para infecções por complexo Mycobacterium avium em pessoas vivendo com HIV/aids

TIPO DE PROFILAXIA	PRIMEIRA OPÇÃO	SEGUNDA OPÇÃO	CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO
Primária (evitar o primeiro episódio da doença) Iniciar se CD4+ <50 células/mm^3	Azitromicina 1.200 mg a 1.500 mg/semana	Claritromicina 500 mg 2x/dia	• Boa resposta à terapia antirretroviral (Tarv) com manutenção de CD4+ >100 células/mm^3 por mais de 3 meses • Reintroduzir profilaxia se CD4+ <50 células/mm^3
Secundária Manter após infecção por CMA	Claritromicina 500 mg 2x/dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia)	Azitromicina 500 mg 1x/dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia)	• Após 1 ano de tratamento para CMA, na ausência de sintomas e CD4+ >100 células/mm^3 por mais de 6 meses • Reintroduzir se CD4+ <100 células/mm^3

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença por MNT exige muita cautela, porque o isolamento de MNT de espécimes clínicos não estéreis também pode significar colonização transitória ou contaminação, e não confirma, obrigatoriamente, uma micobacteriose. É fundamental a correlação clínico-laboratorial para estabelecimento do diagnóstico de doença ativa por MNT, seguindo as recomendações específicas de diagnóstico laboratorial, teste de sensibilidade de MNT e posterior definição das indicações de tratamento.

CLÍNICO

Na avaliação inicial das pessoas com suspeita de doença causada por MNT, deve-se realizar anamnese completa, incluindo a investigação de doenças subjacentes que levem ao comprometimento da resposta imune e o uso de medicamentos imunossupressores nos últimos meses, além de história prévia de doença pulmonar estrutural, como bronquiectasias, Dpoc ou tratamento prévio para TB (Griffith *et al.*, 2007).

Também é necessário realizar exame físico detalhado com avaliação de peso e altura para caracterizar o estado nutricional. Além disso, devem ser solicitados radiografia de tórax e teste para o diagnóstico para HIV.

Na presença de lesões que acometam as vias aéreas não adequadamente avaliadas por meio da radiografia de tórax ou na ausência de cavidades, a tomografia computadorizada (TC) de tórax sem contraste deve ser realizada.

Outros exames podem ser necessários para definir o início de uso de fármacos ou eventuais efeitos adversos: dosagens séricas de aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética (AST ou TGO) e alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica (ALT ou TGP), bilirrubinas, uréia e creatinina, além de eletrocardiograma (ECG) e audiometrias.

Deve-se considerar a realização do TRM-TB para diagnóstico diferencial imediato. O resultado positivo confirma o diagnóstico de TB. Entretanto, se existirem fortes indícios de infecção por MNT, deve-se suspeitar de infecção mista e realizar cultura com identificação de espécie. Se o resultado do TRM-TB for negativo, pode indicar MNT, mas também pode se tratar de uma amostra paucibacilar de TB, e o diagnóstico definitivo deve ser confirmado por cultura com identificação da espécie.

Fatores importantes a serem considerados:

- Comorbidades:
  - doença pulmonar subjacente;
  - necessidade de tratamento com imunossupressores;
  - transplante pulmonar.
- Gravidade da doença: condições imunossupressoras com maior risco para MNT:
  - aids;
  - malignidade hematológica ou linfoproliferativa;
  - transplante sólido ou de medula óssea;
  - doenças inflamatórias tratadas com imunobiológicos;
  - uso de corticoide inalatório em pessoas com doenças respiratórias crônicas, especialmente Dpoc e asma;
  - outras imunodeficiências herdadas ou adquiridas.

LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial das doenças causadas por MNT é realizado, na maioria dos casos, por meio de exames de escarro. A qualidade e a quantidade da amostra são aspectos pré-analíticos fundamentais para obtenção de resultados confiáveis. O acondicionamento das amostras em embalagem apropriada e protegidas da luz para o transporte é uma condição crítica para assegurar a qualidade da amostra.

A coleta de escarro adequada também é muito importante no acompanhamento dos casos, pois a realização de baciloscopias mensais permite avaliar a eficácia do tratamento adotado. Quando o resultado da baciloscopia é positivo após o segundo mês de tratamento, deve-se solicitar cultura, identificação de espécie e teste de suscetibilidade (TS).

Considerações importantes a respeito das amostras de espécimes clínicos:

- Na suspeita de doença pulmonar, coletam-se de 3 mL a 5 mL de escarro por amostra. Devem ser coletadas pelo menos duas amostras de escarro em dias diferentes (intervalo máximo de sete dias) e enviadas para cultura de micobactérias.
- A identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras de sítios não estéreis reforça a evidência de doença.
- A identificação de MNT em amostra considerada estéril ou nobre, como biópsia de tecidos, LBA, sangue, líquor e líquido de serosas deve ser valorizada. Nesses casos, um único isolamento é suficiente.

As MNT também podem causar infecções em sítios diferentes, com manifestações clínicas diversas. Para o diagnóstico dessas micobacterioses, outros materiais clínicos, que não o escarro, devem ser coletados. Especial atenção deve ser dada à suspeita de micobacteriose disseminada, pois, nesse caso, as amostras serão provenientes de sítios estéreis, como sangue, aspirado de medula óssea, biópsias de gânglios linfáticos, baço e fígado. Observar as condições de assepsia da coleta e o acondicionamento em frasco estéril, pois a semeadura será feita diretamente em meio de cultura, não passando pela etapa de descontaminação. As seguintes amostras biológicas podem ser coletadas: secreção bronquial, lavado gástrico, urina, líquido corporal asséptico (pleural, peritoneal, sinovial, ascético e pericárdico), líquido cefalorraquidiano, fragmentos de tecidos (biópsias), secreções purulentas, aspirado de gânglios e de tumores, sangue, medula óssea e fezes. Todavia, é preciso sempre observar atentamente as especificidades sobre as condições de coleta, armazenamento, transporte e realização dos exames para cada tipo de amostra.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Baciloscopia

A baciloscopia permite a visualização de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) ao microscópio óptico, após a realização da coloração pelos métodos de Ziehl-Neelsen ou auramina-rodamina. A sensibilidade da baciloscopia pode ser variável. A baciloscopia não permite a distinção entre as bactérias do CMTB e as MNT, bacilos dos gêneros *Rhodococcus* e *Nocardia* também se coram pelo mesmo método; além disso, não permite avaliar a viabilidade dos microrganismos.

Cultura

A cultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de doença por MNT. É dotada de grande sensibilidade, podendo ser positiva em amostras que apresentem de 10 a 100 bacilos por mL.

Após um processo de descontaminação, o espécime tratado pode ser inoculado em meio sólido ou líquido. No Brasil, os meios sólidos utilizados são os Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. O tempo necessário para detecção varia conforme a carga bacilar e o tempo de crescimento da micobactéria. Em média, com 20 dias, pode-se observar o crescimento inicial da colônia. O resultado negativo só deve ser liberado após 60 dias.

Métodos automatizados favorecem o isolamento de MNT. Esses métodos empregam meios líquidos com suplementos enriquecedores e antibióticos que não interferem no crescimento das micobactérias para a inoculação inicial, e um sistema de leitura dos frascos que detecta o crescimento. A positividade para MCL pode se dar, em média, em 14 dias, e espécimes com grande carga bacilar podem resultar positivas em apenas três dias.

Identificação de MNT

Existem várias técnicas, tanto fenotípicas como moleculares, para a diferenciação das espécies de MNT. Os testes fenotípicos baseiam-se no crescimento in vitro em presença de diversas substâncias, na morfologia das colônias, na produção de pigmentos e em atividades metabólicas. Testes moleculares podem ser realizados a partir de amostras clínicas não cultivadas ou de culturas. Estima-se que a identificação fenotípica convencional pode levar até dois meses para conclusão, o que justifica a necessidade de identificação molecular logo após a positividade das culturas.

Os métodos baseados na análise de material genético (DNA ou RNA) permitem uma identificação mais rápida e precisa do que aquela obtida com os métodos fenotípicos. Existem vários métodos moleculares disponíveis, comerciais ou não. Entre eles, destacam-se testes de hibridação de sonda em linha (semelhante a técnica utilizada para TB), PCR em tempo real (RT-PCR), sequenciamento de DNA (considerado hoje padrão-ouro na identificação de micobactérias) e, mais recentemente, o sequenciamento de genomas completos. Nenhum dos testes moleculares mencionados é capaz de identificar todas as espécies de micobactérias, porque existem variações internas e porque o número de espécies descritas tem aumentado de forma exponencial. Em razão dessas limitações, os laboratórios, de modo geral, usam uma combinação de métodos fenotípicos e moleculares.

Teste de suscetibilidade

O método para a determinação da concentração inibitória mínima – do inglês, *minimal inhibitory concentration* (MIC) – tem sido a técnica de escolha para avaliar a sensibilidade das MNT aos antimicrobianos.

O documento do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) define critérios para o teste de suscetibilidade e estabelece recomendações para fármacos a serem testados, bem como seus pontos de corte, ou seja, a partir de que concentração se pode considerar um isolado como sensível, resistente ou intermediário (CLSI, 2018). Esse documento tem sido utilizado em quase todo o mundo, inclusive no Brasil, como referência. A padronização feita pelo CLSI não abrange todas as micobactérias conhecidas. Apenas as espécies incluídas no documento são passíveis de serem testadas com os fármacos recomendados, para os quais foram estabelecidos pontos de corte, o que pode assegurar melhor relação clínico-laboratorial. Em outras palavras, o teste pode predizer o desfecho do tratamento. No entanto, já foram descritas na literatura discrepâncias entre a atividade do fármaco in vitro e in vivo, sendo o valor desses testes ainda incerto.

RADIOLÓGICO

O exame radiográfico, em função do baixo custo, da ampla disponibilidade e da baixa dose de radiação, é a primeira etapa na investigação das doenças respiratórias, entre as quais as infecções por MNT.

As formas de apresentação radiológica das lesões variam conforme a imunidade da pessoa, a virulência da espécie de micobactéria e a estrutura pulmonar de base – por exemplo, cicatriz de tuberculose ou bronquiectasias.

A TC de tórax, apesar do maior custo e da dose de radiação, tem maior sensibilidade e pode ser necessária na investigação e no acompanhamento dos pacientes. A maioria das tomografias realizadas para avaliação de doenças infecciosas do parênquima pulmonar dispensa o uso de meio de contraste endovenoso. A TC de tórax está indicada quando a radiografia for normal ou apresentar

alterações de difícil caracterização, como na doença acometendo predominantemente as vias aéreas (bronquiectasias e opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento).

Usualmente, não é possível, por características radiológicas, distinguir entre infecção causada por bactérias do CMTB e MNT ou entre as infecções causadas por diferentes espécies de MNT.

Existem algumas formas de apresentação mais características em pessoas com doença pulmonar por MNT:

Lesões que acometem predominantemente vias aéreas

- Forma bronquiectásica nodular (síndrome de Lady Windermere): doença que ocorre predominantemente em mulheres brancas, na pós-menopausa, sem história de doença pulmonar preexistente, frequentemente causada por espécies do CMA e associada a bronquiectasias, a nódulos centrolobulares agrupados com aspecto de árvore em brotamento, a nódulos e/ou a consolidações. As alterações predominam no lobo médio e língula. Essas pessoas têm maior prevalência de anormalidades da caixa torácica, incluindo *pectus excavatum* e escoliose. As lesões podem ter comportamento indolente, não sofrendo modificações significativas, ou evoluir lentamente. Pacientes com alterações mais extensas podem apresentar pequenas cavidades. Essa síndrome também é passível de ocorrer em homens e pode ser causada por outras micobactérias.
- Também comuns em pessoas com bronquiectasias preexistentes; por exemplo, em pacientes com fibrose cística ou bronquiectasias em zona de pneumonite actínica.

Alterações de aspecto fibrocavitário

- Na maioria dos casos, têm aspecto indistinguível daquele da TB. Essas lesões evoluem de forma crônica, com piora progressiva quando não tratadas. Alguns autores descrevem a presença de cavidades com paredes finas na doença por espécies do CMA e *M. kansasii.*
- Em cicatriz de TB ou em bolhas de enfisema (Dpoc): lesões cavitárias com consolidações, estrias fibroatelectásicas, opacidades centrolobulares, predominando na metade superior dos pulmões, semelhantes às da TB ativa. Em pacientes com cicatrizes de TB, podem-se não reconhecer alterações relacionadas às MNT em meio ao desarranjo arquitetural pulmonar.
- Semelhantes às da TB em pulmão previamente normal: cavidades, consolidações e estrias fibro- atelectásicas predominando na metade superior dos pulmões.

Forma disseminada

- Em pessoa imunodeprimida, a forma disseminada raramente causa doença pulmonar exuberante e a radiografia de tórax pode ser normal. A doença manifesta-se por linfonodomegalias mediastinais e retroperitoniais, hepato e esplenomegalia, além de derrame pleural e opacidades parenquimatosas difusas. A doença por MNT pode estar associada à síndrome de reconstituição imune relacionada ao uso de medicamentos antirretrovirais, manifestada por exacerbação das lesões.

Outras formas

- Nódulos ou massas parenquimatosas pulmonares.
- Reação de hipersensibilidade: nódulos centro lobulares mal definidos, opacidade em vidro fosco e lóbulos secundários hiperinsuflados. As características tomográficas das lesões podem auxiliar no diagnóstico.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Os tecidos mais utilizados para o diagnóstico histopatológico de infecção por MNT são os dos pulmões e linfonodos. No entanto, lesões características também podem ser evidenciadas em estômago, fígado, baço, intestino grosso, bexiga, pele e partes moles.

A doença pulmonar por MNT em pessoas imunocompetentes manifesta-se como nódulos pulmonares, caracterizados por inflamação granulomatosa necrosante contendo BAAR, e o quadro histológico resultante é distinto daquele da TB. Essas pessoas também podem apresentar necrose supurativa e vasculite com células gigantes multinucleadas proeminentes, imitando granulomatose com poliangiite (Sood *et al.*, 2007).

A maioria dos achados associados às infecções por MNT em indivíduos imunocomprometidos, que frequentemente têm formas da doença disseminada, especialmente aquelas causadas por espécies do CMA, envolvem histiócitos com inúmeras micobactérias intracitoplasmáticas, que podem se apresentar em aglomerados. Nesses casos, os granulomas geralmente estão ausentes ou malformados.

A recuperação de MNT de uma biópsia pulmonar é significativa para a confirmação do diagnóstico. A demonstração histológica de BAAR em granulomas é ainda mais significativa que a positividade da cultura de tais amostras, uma vez que fornece prova de que os organismos estão presentes em lesão com áreas associadas à resposta inflamatória esperada. Assim, a importância da demonstração histológica de BAAR dentro da necrose e da inflamação granulomatosa não deve ser desconsiderada. Mesmo sem demonstração de BAAR, a presença de inflamação granulomatosa em biópsia pulmonar com cultura positiva constitui forte evidência de infecção por MNT. A combinação de cultura positiva para MNT de uma biópsia pulmonar e inflamação granulomatosa, com ou sem BAAR, é considerada suficiente para estabelecer o diagnóstico de doença pulmonar por MNT.

TRATAMENTO

A decisão acerca do início do tratamento medicamentoso para MNT deve levar em consideração a apresentação da doença, a possibilidade de colonização e o risco versus o benefício do tratamento, tendo em vista a condição clínica apresentada, o tempo de tratamento, a possibilidade de cura e a toxicidade aos medicamentos.

As pessoas imunocompetentes costumam apresentar doença lentamente progressiva, o que frequentemente permite aguardar a identificação da espécie para início do tratamento específico. Por outro lado, indivíduos severamente imunodeprimidos, com doença disseminada e de padrão tomográfico compatível com MNT, necessitam de imediata instituição de esquema terapêutico para a micobacteriose, inclusive tratamento empírico.

Para que seja empregado o tratamento mais adequado, é necessária a identificação da espécie e a realização de TS. Porém, é importante ressaltar que o valor clínico do TS em relação aos fármacos para as MNT ainda é incerto, muitas vezes não havendo correlação entre os resultados in vivo e in vitro.

Os medicamentos utilizados no tratamento das MNT fazem parte do Anexo II da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022*, sendo a aquisição realizada pela Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME). Para mais informações, consultar o site da Rename.

CRITÉRIOS NECESSÁRIOS PARA INICIAR O TRATAMENTO DE DOENÇA PULMONAR POR MNT

Clínicos e radiológicos (ambos requeridos)

Sintomas pulmonares, opacidades nodulares ou cavitárias à radiografia de tórax, ou TC de tórax com opacidades nodulares centrolobulares e/ou bronquiectasias, e exclusão apropriada de outro diagnóstico.

Microbiológicos

Resultados de cultura positiva de pelo menos duas amostras diferentes de escarro são necessários para a definição de um caso de infecção por MNT. Se os resultados não forem elucidativos, considerar repetir baciloscopias e culturas.

OU

Resultado de cultura positiva de pelo menos um escovado brônquico ou lavado brônquico alveolar.

OU

Biópsia transbrônquica ou pulmonar com achados histopatológicos compatíveis (inflamação granulomatosa ou visualização de BAAR) e cultura positiva para MNT no material da biópsia, ou biópsia com achados histopatológicos compatíveis e uma ou mais amostras de escarro ou escovado brônquico com cultura positiva para MNT.

Quando a MNT encontrada é infrequente ou decorre de contaminação ambiental, recomenda-se consultar com especialista em uma referência terciária de tuberculose.

Pessoas imunocompetentes com suspeita de doença pulmonar por MNT sem critérios diagnósticos devem ser seguidos até que o diagnóstico seja firmemente estabelecido ou excluído.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de doença pulmonar por MNT, não há necessidade absoluta de instituição de terapia, a qual configura uma decisão baseada nos potenciais riscos e benefícios do tratamento para cada pessoa.

FATORES PARA DECIDIR SOBRE O TRATAMENTO EM IMUNOCOMPETENTES

Os critérios clínicos e microbiológicos para diagnóstico de doença pulmonar por MNT, elaborados e revisados em 2020 pela *American Moracic Society and the Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA), são utilizados para decidir sobre o tratamento das doenças causadas por MNT. Em pessoas sem HIV/aids, a doença é, em geral, lentamente progressiva e há tempo suficiente para coletar material clínico adequado de duas amostras de escarro, necessárias para o diagnóstico. Os critérios da ATS/IDSA baseiam-se na experiência com patógenos respiratórios comuns e bem descritos, como as espécies do CMA, *M. kansasii* e *M. abscessus*.

Existe a possibilidade de colonização do trato respiratório por MNT, sem doença evolutiva. Essas pessoas devem ser seguidas para confirmação ou refutação do diagnóstico de doença pulmonar por MNT. O tratamento de patologias subjacentes deve ser otimizado antes de se tomar a decisão sobre o tratamento de MNT.

Outra possibilidade é a MNT isolada ser proveniente de contaminação ambiental no próprio laboratório, incluindo contaminação da amostra clínica, por isso a necessidade de mais de uma cultura positiva para MNT em amostra não estéril.

Em pessoas com sintomas clássicos e achados radiológicos para doença pulmonar nodular bronquiectásica incapazes de produzir escarro para exame, uma amostra obtida por fibrobroncoscopia é considerada adequada para diagnóstico.

Há circunstâncias em que os pacientes preenchem os critérios para doença pulmonar por MNT, mas não apresentam doença progressiva ou suficientemente grave para justificar terapia medicamentosa, como quando há repetidos isolamentos de MNT de baixa virulência ou espécies associadas com contaminação.

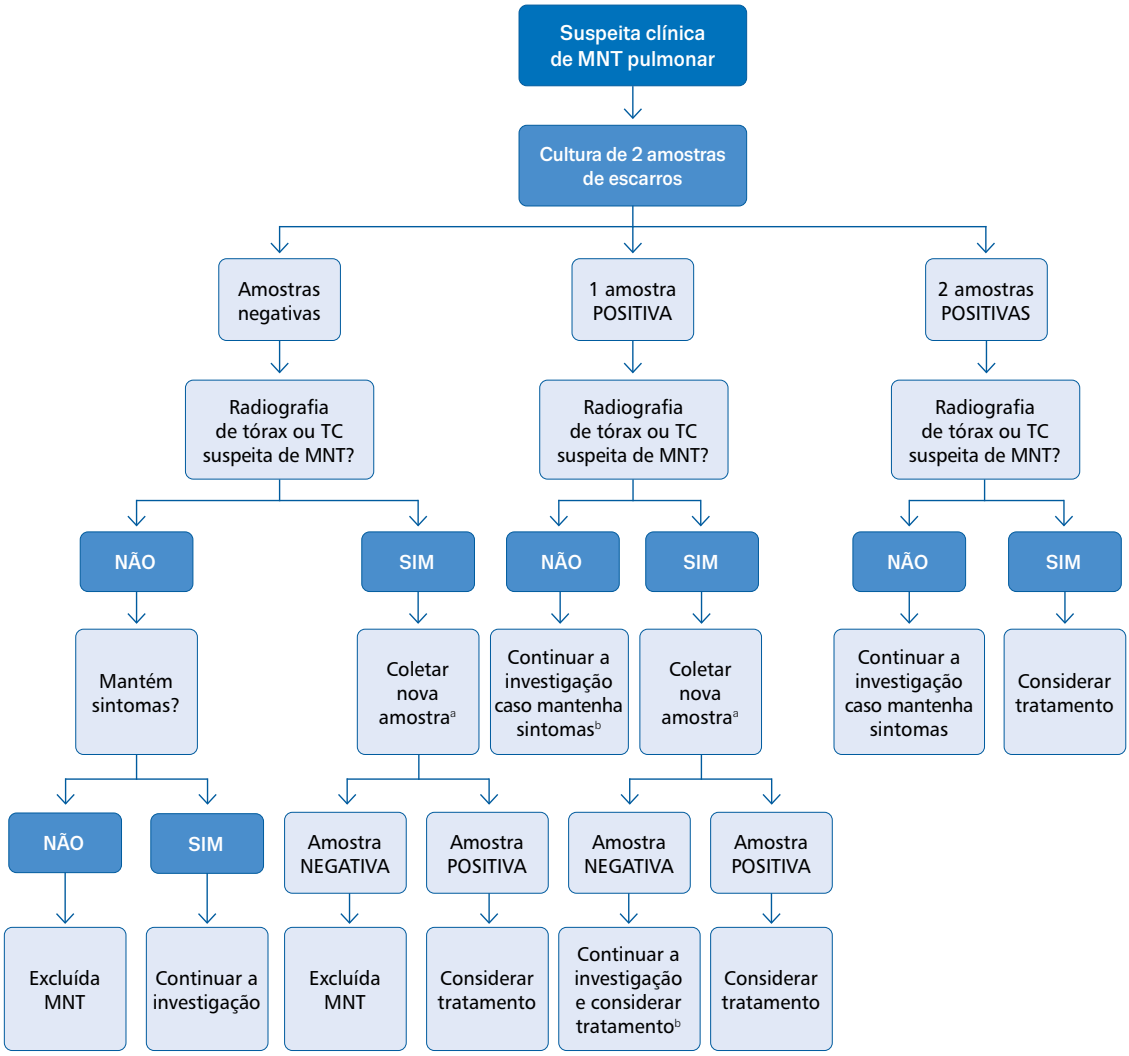
Em pessoas imunocompetentes que apresentam lesão por MNT semelhante à da TB acompanhada de critérios clínicos e laboratoriais, o tratamento não deve ser postergado.

Em pessoas imunocompetentes com forma bronquiectásica nodular, o risco de progressão da doença e a indicação de início do tratamento devem ser considerados avaliando os seguintes aspectos:

- Aumento da frequência de culturas positivas versus negativas.
- Achados de TC de tórax indicando progressão da doença, como aumento das lesões e surgimento de cavidades.

A Figura 1 apresenta o algoritmo para indicação de tratamento das doenças por MNT em pessoas imunocompetentes. Consideram-se duas amostras de escarro como o procedimento mais adequado para o diagnóstico das micobacterioses.

FIGURA 1 – Algoritmo para indicação de tratamento em pessoas imunocompetentes



Fonte: adaptado de Haworth *et al.*, 2017.

[a] Escarro induzido (duas amostras) ou broncoscopia com lavado broncoalveolar (uma amostra). Avaliar a necessidade de outras amostras a critério clínico.

[b] Considerar tratamento dependendo da espécie de MNT e evolução clínica e radiológica (ver capítulo sobre diagnóstico).
TC: tomografia computadorizada; MNT: micobactéria não tuberculosa.

Observações:

- Indivíduos imunocompetentes com suspeita de doença pulmonar por MNT cujas amostras de escarro são consistentemente negativas em cultura para micobactérias devem fazer broncoscopia com coleta de LBA, enviando-se o líquido para cultura de micobactérias.
- A broncoscopia é indicada também para indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT que não conseguem expectorar o escarro.
- As biópsias transbrônquicas não devem ser realizadas rotineiramente em indivíduos com suspeita de doença pulmonar por MNT.

FATORES PARA DECIDIR SOBRE O TRATAMENTO EM IMUNODEPRIMIDOS

Na pessoa imunodeprimida com doença disseminada, o tratamento deve ser iniciado prontamente. A condição imunossupressora deve ser eliminada quando possível (por exemplo, uso de imunobiológico).

Nas PVHA sem confirmação diagnóstica, deve ser dada cobertura tanto para TB como CMA, quando houver necessidade de tratamento empírico.

FATORES PARA DECIDIR O TRATAMENTO EM HIPERSENSIBILIDADE

No caso de lesão por hipersensibilidade, a necessidade de tratamento varia de acordo com a gravidade do caso. A pessoa com pneumonite de hipersensibilidade deve evitar a fonte de exposição, quando conhecida.

Nessa situação, apesar de a radiografia de tórax demonstrar as lesões, a TC de tórax permite melhor detalhamento para diagnóstico e seguimento. Não há necessidade de acompanhamento posterior.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA MNT

Para as espécies de MNT de menor prevalência, devem-se considerar como base de tratamento, para MCL, as recomendações terapêuticas para CMA (Quadros 3 e 4); e, para MCR, as recomendações terapêuticas para *M. abscessus, M. chelonae e M. fortuitum* (Quadros 5 e 6).

Em vista da falta de evidências científicas por ensaios clínicos controlados, recomenda-se a consulta aos guias internacionais de referência da ATS/ISDA (Griffith *et al*., 2007) e da British Moracic Society (Haworth *et al*., 2017; Daley *et al*., 2020) para verificar as especificidades terapêuticas em relação às MNT de menor prevalência.

Quando o diagnóstico da doença for altamente sugestivo de MNT, principalmente em pessoas imunodeprimidas com doença disseminada, recomenda-se usar o esquema básico para TB com acréscimo de claritromicina, até que o diagnóstico seja confirmado com exames bacteriológicos (TRM-TB, baciloscopia, cultura, identificação da espécie). Dessa forma, o tratamento cobrirá *M. tuberculosis* e MCL. Manter rifampicina, isoniazida, etambutol e claritromicina após a fase de ataque até a confirmação do diagnóstico.

QUADRO 3 – Tratamento de doença por espécies do complexo *Mycobacterium avium*[a]

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Apresentação geral, sem complicações	Cla R ou R + H em dose fixa combinada (RH) E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Apresentação em formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) Cla R ou RH E	

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

[a] Espécies do complexo MAC: *M. avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chimaera, Mycobacterium colombiense, Mycobacterium arosiense, Mycobacterium vulneris, Mycobacterium bouchedurhonense, Mycobacterium timonense, Mycobacterium marseillense, Mycobacterium yongonense, Mycobacterium paraintracellulare e Mycobacterium lepraemurium.*

Cla: claritromicina; R: rifampicina; H: izoniazida; E: etambutol.

Observações:

- Considerar o uso de rifampicina e isoniazida quando houver indisponibilidade de rifampicina isolada.
- Utilizar azitromicina 500 mg quando houver intolerância à claritromicina ou em casos de fibrose cística.
- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: clofazimina, linezolida e moxifloxacina. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento com os validadores do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB).
- Em PVHA, quando houver incompatibilidade da utilização de rifampicina com os antirretrovirais, utilizar rifabutina.
- Em pessoas com indicação de uso de amicacina, quando houver dificuldade de administração de medicação injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador e uso diário. Antes da nebulização, utilizar broncodilatador. Diluir um frasco de amicacina em 5 mL de soro fisiológico a 0,9%.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.

QUADRO 4 – Tratamento de doença por *M. kansasii*

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Apresentação geral, sem complicações (quando sensível à R)	RH E	12 meses após a conversão bacteriológica ou 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro
Apresentação geral, sem complicações (quando resistente à R)	H E Cla	
Apresentação geral, sem complicações (na ausência de teste de sensibilidade)	RH E Cla	
Apresentação em formas graves e cavitárias	Am (entre 3 e 6 meses, dependendo da evolução clínica) RH E Cla	

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

Cla: claritromicina; R: rifampicina; H: isoniazida; E: etambutol; Am: amicacina.

Observações:

- Na apresentação geral, quando a cepa for sensível à rifampicina, na impossibilidade de utilizar isoniazida, substituí-la por claritromicina.
- Outros medicamentos para a composição de esquemas individualizados, em caso de intolerância, alergia ou falência: azitromicina, estreptomicina, moxiflocacina, ciprofloxacina/levofloxacina, rifabutina (somente em casos resistentes à rifampicina e sensíveis à rifabutina, pela alta resistência cruzada) e sulfametoxazol/trimetoprim. Nessas situações, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento com os validadores do Site-TB.
- Em PVHA, quando houver incompatibilidade da utilização de rifampicina com os antirretrovirais, utilizar rifabutina.
- Em pessoas com indicação de uso de amicacina, quando houver dificuldade de administração injetável, considerar a utilização inalatória com nebulizador com uso diário.
- Em pacientes acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.

QUADRO 5 – Tratamento de doença por bactérias do grupo *M. abscessus*[a]

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Comum a todas as apresentações	Fase de ataque: • Am injetável (3x/semana) • Tgc • Imp ou Ert • Cla • Cfz	Entre 1 e 3 meses (dependendo da evolução clínica)
	Fase de manutenção: • Am inalatória • Cla • Cfz Mfx	12 meses após a conversão bacteriológica ou ao completar 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

[a] Subespécies: *M. abscessus abscessus*, *M. abscessus massiliense* e *M. abscessus bolletii.*

Am: amicacina; Tgc: tigeciclina; Imp: imipenem; Ert: ertapenem; Cla: claritromicina; Cfz: clofazimina; Mfx: moxifloxacina.

Observações:

- Em casos de esquemas individualizados, recomenda-se estabelecer o esquema de tratamento com os validadores do Site-TB.
- Quando a cepa for resistente à claritromicina, avaliar individualmente o esquema de tratamento, com o validador do caso no Site-TB.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.

QUADRO 6 – Tratamento de doença por bactérias do complexo *M. fortuitum*[a] e do grupo *M. chelonae*[b]

APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	TRATAMENTO RECOMENDADO	TEMPO DE TRATAMENTO
Comum a todas as apresentações	Fase de ataque: • Am injetável (3x/semana) • Cla • Mfx	3 meses
	Fase de manutenção: • Cla • Mfx	12 meses após a conversão bacteriológica ou ao completar 18 meses de tratamento, quando houver impossibilidade de coleta de escarro

Fonte: adaptado de CLSI, 2018.

[a] Espécies: *M. fortuitum, M. peregrinum, M. senegalense, M. porcinum, M. neworleansense, M. boenickei, M. houstonense, M. brisbanense, M. septicum* e *M. setense.*

[b] Subespécies: *M. chelonae chelonae, M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae.*

Am: amicacina; Cla: claritromicina; Mfx: moxifloxacino.

Observações:

- Considerar a utilização da tobramina em substituição à amicacina, quando disponível.
- Em pessoas acima de 60 anos ou com comorbidades que possam comprometer a função renal, usar meia dose de amicacina.
- Para outras MNT não descritas, o esquema de tratamento deverá ser avaliado individualmente, com o validador do caso no Site-TB.

SEGUIMENTO

Clínico

A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico. Recomendam-se consultas mensais para otimizar a adesão, verificar a tolerância aos medicamentos e monitorar a resposta clínica.

A fluidificação da secreção brônquica, a fisioterapia respiratória, o aporte nutricional, a prática de exercícios e o condicionamento cardiovascular necessitam ser considerados no tratamento e no acompanhamento posterior. Os pacientes devem tratar fatores associados e/ou predisponentes, em especial o controle de diabetes e do tabagismo.

Na pessoa imunodeprimida com doença disseminada, a condição imunossupressora deve ser descartada, a exemplo do uso de imunobiológicos, ou controlada, como em PVHA em uso de antirretrovirais.

A pessoa com pneumonite de hipersensibilidade deve evitar a fonte de exposição, quando conhecida. A resposta ao tratamento varia de acordo com a gravidade do caso. Não há necessidade de acompanhamento posterior.

Laboratorial

Exames de rotina durante o tratamento:

- Baciloscopia e cultura para micobactérias mensais até conversão bacteriológica; após esse período, culturas trimestrais, quando for possível obter escarro espontâneo. Não há necessidade de indução de escarro ou de coleta de LBA quando a pessoa não conseguir expectorar escarro.
- Provas de função hepática e renal para controle de drogas nefro e hepatotóxicas, a critério clínico.
- Exames podem ser solicitados em intervalos mais curtos quando uma resposta clínica satisfatória não é observada, ou a critério clínico.

Radiológico

A radiografia de tórax será realizada em todas as pessoas com colonização ou doença por MNT pulmonar; indivíduos cujas formas de apresentação são insatisfatoriamente avaliadas pela radiografia poderão realizar TC de tórax. Na maioria dos casos, é necessário realizar TC de tórax apenas no início e no final do tratamento. Intercorrências durante o tratamento podem ser avaliadas por radiografia.

A forma semelhante à TB ou lesões identificadas pela radiografia de tórax podem ser acompanhadas apenas por esse método de imagem. Em pessoas com evolução clínica favorável, é possível obter radiografia no início do tratamento e semestralmente. A manifestação de boa evolução radiológica é observada com regressão ou redução e posterior estabilidade das lesões.

A radiografia de tórax pode ser normal ou com poucas alterações na forma disseminada relacionada à imunodepressão e na forma que ocorre em imunocompetentes, envolvendo predominantemente as vias aéreas (forma bronquiectásica nodular), sendo necessário realizar TC de tórax no início e no final do tratamento. Durante o curso do tratamento, sugere-se radiografia de tórax semestral.

A resposta terapêutica satisfatória na situação de lesão das vias aéreas se apresenta como redução nas opacidades em árvore em brotamento, mas as bronquiectasias costumam ser irreversíveis. Na forma disseminada, a resolução das adenomegalias e a regressão da lesão pulmonar também são mais bem avaliadas por TC de tórax. Após a alta dos casos com critérios de cura, exames radiológicos somente serão necessários se houver recrudescimento dos sintomas.

A falência é definida como a não melhora clínica, radiológica e bacteriológica após seis meses de tratamento, ou a não conversão bacteriológica após 12 meses.

SEGUIMENTO PÓS-INTERRUPÇÃO DE TRATAMENTO

O seguimento posterior será determinado pela doença de base. Pessoas com fibrose cística mantêm acompanhamento no serviço de origem. Os demais casos devem ser reavaliados a cada seis meses por pelo menos dois anos, com retorno precoce se houver recrudescimento de sintomas.

Quando for resolvida a imunodepressão, não é necessário o acompanhamento permanente. Nos casos de pneumonite de hipersensibilidade, não há necessidade de acompanhamento posterior.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

O Brasil ainda não possui uma vigilância estruturada para as MNT, exceto em situações de procedimentos invasivos por contaminação. Nessas situações, a notificação deverá ser realizada nos órgãos locais de vigilância sanitária. Para mais informações, consultar o site da Anvisa.

Algumas unidades da Federação (UFs), por portaria local, classificam todas as MNT como sendo de notificação compulsória, portanto os fluxos locais de vigilância devem ser adotados pelos serviços de saúde. A coleta de dados é fundamental para que se obtenham informações quanto à caracterização clínica do caso (incluindo a análise dos exames laboratoriais), quanto às possíveis fontes de infecção e para a avaliação das medidas de controle cabíveis em cada situação.

DEFINIÇÃO DE CASO PARA NOTIFICAÇÃO NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE TRATAMENTOS ESPECIAIS DE TUBERCULOSE (SITE-TB)

São considerados casos de MNT indivíduos com identificação de micobactérias não tuberculosas pelos métodos laboratoriais (cultura para micobactéria com identificação de espécie), que foram identificados como diagnóstico diferencial de TB.

NOTIFICAÇÃO

Casos de MNT não são notificados no Sinan-TB. No entanto, se isso ocorrer, eles deverão ser encerrados como "mudança de diagnóstico" antes de serem notificados no Site-TB.

Pessoas com MNT diagnosticadas por diagnóstico diferencial da TB devem ser notificadas e encerradas no Site-TB. Esse é um sistema on-line disponível nas referências secundárias e terciárias de tuberculose, que permite notificar, acompanhar e encerrar tais casos.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Tipos de entrada

A seguir, descrevem-se as definições de tipo de entrada dos casos de MNT notificados no Site-TB. Essas definições são utilizadas para fins de vigilância.

- **Caso novo de MNT:** qualquer pessoa que nunca se submeteu ao tratamento para MNT, ou o fez por menos de 30 dias. Casos que tenham realizado tratamento para MNT e posteriormente tenham sido diagnosticados novamente com outra espécie de MNT devem ser notificados como caso novo.
- **Mudança de esquema de MNT:** caso de MNT que necessitou mudar o esquema de tratamento devido à presença de comorbidades ou efeitos adversos. Nesse caso você precisará informar o motivo da mudança de esquema: hepatopatia prévia, hepatotoxicidade, intolerância grave, alergia medicamentosa, alterações visuais, alterações renais e outras doenças.
- **Após abandono de tratamento de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT que deixou de tomar os medicamentos por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Recidiva de MNT:** caso de MNT tratado anteriormente para MNT e que recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento.
- **Falência ao tratamento de MNT:** caso de MNT que apresentou falência ao tratamento para MNT.

Encerramento de casos e acompanhamento pós-cura

As informações sobre o caso, tais como a inserção de resultados laboratoriais e consultas, devem ser preenchidas no mínimo trimestralmente; e as dispensações dos medicamentos, mensalmente, para que os dados estejam atualizados no momento da realização do pedido de medicamentos. Esse procedimento é continuamente realizado até o encerramento do caso.

No Site-TB, em situações de transferência de casos entre unidades de referência, não há necessidade de notificar novamente o indivíduo. A unidade de referência que transfere o caso deve selecionar a opção "transferência" e indicar o nome da referência de destino (situação somente possível entre referências/hospitais cadastrados no sistema). Além disso, essa unidade também pode realizar a transferência de medicamentos, se necessário.

A unidade de saúde receptora deverá aceitar a transferência do caso e, se necessário, dos medicamentos, e dar continuidade ao tratamento. Em caso de transferência dos medicamentos, é necessário remover a medicação do estoque atual e transferi-la para o serviço que irá receber a pessoa em tratamento.

Os encerramentos dos casos de MNT no Site-TB estão detalhados a seguir:

- **Cura:** definição ainda incerta na literatura. Neste Guia, consideraremos o achado de pelo menos duas culturas negativas, com intervalo de 30 dias, sem amostras positivas da espécie causadora, após a conversão da cultura até o final da terapia antimicobacteriana (12 meses após a conversão).
- **Tratamento completo:** indivíduo com MNT que completou o tempo estipulado para o tratamento, com evolução clínica e radiológica favoráveis.
- **Abandono:** indivíduo com MNT que interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.
- **Falência:** indivíduo com MNT com duas culturas positivas em meses consecutivos, ou a persistência de culturas positivas da espécie causadora por período igual ou superior a 12 meses de tratamento antimicobacteriano, enquanto o paciente ainda estiver em tratamento.
- **Óbito por MNT:** indivíduo cujo óbito foi causado pela MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações registradas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).
- **Óbito por outra causa:** indivíduo com MNT cujo óbito foi devido a causas diferentes da MNT, ocorrido durante o tratamento. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações registradas no SIM.
- **Mudança de esquema:** indivíduo com MNT que necessite de alteração do esquema já adotado, devido à presença de comorbidades ou a efeitos adversos. A alteração de dois ou mais medicamentos (exceto piridoxina) é considerada mudança de esquema. Assim como no tipo de entrada, ao preencher o encerramento como mudança de esquema é necessário informar o motivo dessa mudança: hepatopatia prévia, hepatotoxicidade, intolerância grave, alergia medicamentosa, alterações visuais, alterações renais e outras doenças.
- **Mudança de diagnóstico:** aplica-se quando for elucidado que não se tratava de caso de MNT.
- **Abandono primário:** indivíduo com MNT que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e o interrompeu por 30 dias consecutivos ou mais, ou, quando diagnosticado, não iniciou o tratamento.
- **Transferido para outro país:** indivíduo com MNT que é transferido para outro país. Casos transferidos para outros serviços de saúde no Brasil não devem ser encerrados como transferência.

GERENCIAMENTO DE MEDICAMENTOS PARA ESQUEMAS ESPECIAIS

O Site-TB também possibilita o gerenciamento dos medicamentos especiais. Recomenda-se:

- Manter atualizadas as notificações e o acompanhamento dos casos de MNT nesse sistema, a fim de possibilitar o cálculo adequado das quantidades de cada medicamento a serem enviadas aos serviços de referência.
- Verificar os esquemas, as datas de início e de fim do tratamento, a dose, a frequência semanal e a concentração de cada medicamento prescrito antes de realizar o pedido no sistema, o que deve ser feito pelo profissional responsável pela gestão de medicamentos da unidade.

- Realizar nova solicitação quando o estoque de qualquer medicamento atingir a quantidade para 30 dias de duração.
- Registrar, no mínimo mensalmente, a dispensação dos medicamentos no sistema para cada pessoa em tratamento.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

As MNT encontram-se distribuídas no meio ambiente e apresentam patogenicidade variável, ao contrário das espécies que compõem o CMTB, que são qualificadas como estritamente patogênicas.

Dado que, no nível laboratorial, na parte inicial das análises, não é possível distinguir previamente quais amostras contêm MNT ou CMTB, as medidas de prevenção e controle são semelhantes às da TB, mesmo sabendo que as MNT não se contaminam da mesma maneira.

ESTRATÉGIAS

Biossegurança

Laboratorial

A biossegurança no trabalho laboratorial deve estar baseada em três pontos, a saber: 1) práticas de trabalho seguras para minimizar a criação de aerossóis; 2) infraestrutura e fluxo de trabalho que favoreçam o trabalho seguro; e 3) estruturas prediais que contenham os laboratórios e suas atividades.

A associação de um determinado organismo a um grupo de risco baseia-se na virulência, na transmissibilidade, nos riscos inerentes à sua manipulação e nos tratamentos disponíveis.

No trabalho em laboratório, como não é possível distinguir, antes das análises, as amostras que contêm MNT, as quais são classificadas como microrganismos classe 2, todas as etapas de coleta, processamento e descarte devem ser realizadas com procedimentos técnicos que protejam os profissionais da exposição a gotículas infecciosas que possam conter, além das MNT, bacilos de *M. tuberculosis* (Miller *et al*., 2012).

Administrativa

Recomenda-se que os dias e/ou turnos de atendimento das pessoas com doenças causadas por MNT sejam realizados em ambientes diferentes daqueles onde se realiza o atendimento de pessoas com TB.

É importante fornecer equipamentos de proteção individual (EPIs) aos profissionais e aos pacientes, e orientá-los quanto ao uso correto.

Do profissional de saúde

Os profissionais de saúde, além de obedecerem às boas práticas de higienização, devem utilizar máscara N95/PFF2 como equipamento de proteção individual, já que, durante a investigação, não é possível saber se o paciente tem TB ou não.

Contatos

Não se conhece transmissão de MNT entre pessoas. Em tese, não é necessária proteção dos familiares em relação à pessoa doente.

Estudos recentes, no entanto, relataram transmissão potencial de *M. abscessus* subsp. *massiliense* entre pessoas com fibrose cística. Destaca-se que toda doença infecciosa pulmonar pode produzir gotículas passíveis de serem infectantes.

Cuidados com espirômetros, fibrobroncoscópios e instrumentais

Nos casos de indivíduos com doenças por micobactérias que necessitem realizar espirometria, uma alternativa é utilizar espirômetros de turbina com bocal descartável, sistema aberto e a seco.

A hidrofobicidade das micobactérias está associada à capacidade de formar biofilmes, contribuindo para a sua permanência em determinados ambientes e a resistência a desinfetantes e a antimicrobianos. Falhas em procedimentos de esterilização possibilitam sua presença em soluções de uso médico, instrumentais e equipamentos. Essas falhas foram verificadas em diferentes situações, que proporcionaram a ocorrência de surtos de infecções ou pseudoinfecções por MNT. Por isso, é recomendada a limpeza mecânica (escovação dos materiais utilizados em exames e cirurgias), a desinfecção com substâncias químicas ativas contra micobactérias e a desinfecção térmica.

REFERÊNCIAS

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes**: Approved Standard. 3 ed. Wayne, PA: CLSI, 2018. NCCLS document M24.

DALEY, C. L. *et al*. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. **Eur. Respir. J.**, v. 56, n. 1, p. 2000535, 2020.

DEVULDER, G. et al. A multigene approach to phylogenetic analysis using the genus Mycobacterium as a model. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, v. 55, n. 1, p. 293-302, 2005.

GRIFFITH, D. E. *et al*. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 175, n. 4, p. 367-416, 2007.

HAWORTH, C. S. *et al.* British Moracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). **BMJ Open Respir. Res.**, v. 72, p. ii1-ii64, 2017. Suppl. 2.

MILLER, J. M. *et al*. Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. MMWR, v. 61, 6 jan. 2012. Suppl.

OREN, A.; GARRITY, G. M. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. **Int. J. Syst. Evol. Microbiol.**, v. 66, n. 7, p. 2469-2470, 2016.

SOOD, A. *et al*. Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. **Environ. Health Perspect.**, v. 115, n. 2, p. 262-266, 2007.

TORTOLI, E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. **Clin. Microbiol. and Infect.**, v. 15, n. 10, p. 906-910, 2009.

6

MICOSES ENDÊMICAS

COCCIDIOIDOMICOSE

CRIPTOCOCOSE

ESPOROTRICOSE

HISTOPLASMOSE

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

COCCIDIOIDOMICOSE

CID-10: B38

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A coccidioidomicose é uma micose sistêmica endêmica, restrita a regiões áridas e semiáridas do continente americano, causada por espécies do gênero *Coccidioides*. Geralmente, apresenta-se como infecção respiratória benigna e de resolução espontânea, mas pode evoluir com quadros progressivos graves em pulmões e outros órgãos. No Brasil, constitui um agravo de importância regional emergente em alguns estados da Região Nordeste (Eulálio *et al.*, 2019).

SINONÍMIA

Febre do Vale do São Joaquim, reumatismo do deserto.

AGENTE ETIOLÓGICO

A doença é causada por duas espécies de um fungo dimórfico, do gênero *Coccidioides*: *C. immitis*, responsável pela maioria dos casos registrados na Califórnia, e *C. posadasii,* a espécie prevalente em outras regiões das Américas, incluindo o Nordeste do Brasil (Fisher *et al*., 2002; Teixeira *et al.*, 2019).

RESERVATÓRIO

Além do ser humano, diversos hospedeiros mamíferos, tanto domésticos como de criação e silvestres, já foram identificados com infecção natural. A principal fonte de infecção para homens e outros animais é o solo de regiões endêmicas, onde as formas saprofíticas do fungo encontram-se distribuídas em focos esparsos (Mead *et al.*, 2022).

MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre principalmente pela inalação de artroconídeos, formas infectantes do fungo presentes no solo. Em ambiente laboratorial, também pode ser observado esse mesmo tipo de transmissão pela formação de aerossóis a partir de placas de cultura. Outra via de transmissão, porém rara, ocorre por implantação traumática em pele e mucosas.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação geralmente varia de uma a três semanas depois da inalação dos artroconídeos e de sua penetração nos pulmões.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

Não há diferenças de sexo, raça ou idade na suscetibilidade à infecção por *Coccidioides* spp. Entretanto, em razão de sua maior exposição à poeira do solo, o sexo masculino é mais atingido do que o feminino. Fatores de risco identificados para a ocorrência de forma disseminada da doença incluem fatores genéticos; raça não branca; sexo masculino; extremos de idade; gestação e pós-parto imediato; e condições associadas à supressão imunológica tais como aids, uso de corticosteroides para tratamento de doenças autoimunes, e outras condições clínicas, como quimioterapia para tratamento de neoplasias e de imunossupressores em pacientes submetidos a transplantes de órgãos. Mulheres após a puberdade apresentam eritema nodoso em frequência cinco vezes maior que a observada em homens (Drutz; Catanzaro, 1978).

Nas regiões endêmicas, a doença é considerada de exposição ocupacional em indivíduos que trabalham em contato com o solo contaminado, sobretudo em atividades que produzem aerossóis de poeira, como lavradores, militares, operários da construção civil e de estradas, tratoristas e outros trabalhadores do transporte terrestre, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoólogos (Pappagianis, 1998, Wanke *et al.*, 1999). Além disso, laboratoristas também podem ser considerados com risco ocupacional, uma vez que os artroconídios infectantes de *Coccidioides* spp. são facilmente aerossolizados a partir de placas de cultivo com crescimento de colônias do fungo, e acidentes de laboratório, às vezes fatais, já foram registrados.

No Brasil, caçar e desentocar tatus (*Dasypus* spp.) de seu habitat é a principal atividade de risco identificada, seja na forma de casos isolados, seja na forma de microepidemias envolvendo seres humanos, muitas vezes acompanhados de seus cães, que também adoecem com frequência (Wanke *et al.*, 1999).

Casos da doença fora de áreas endêmicas já foram identificados a partir de inalação de poeira contaminada com artroconídeos presentes em produtos agrícolas, cerâmicas e outros objetos procedentes de regiões endêmicas, caracterizando casos de coccidioidomicose de importação.

A imunidade específica mediada por células é a responsável pelo estabelecimento de uma resposta efetiva contra a infecção por *Coccidioides* spp. e, na maior parte das vezes, pelo desenvolvimento de resistência às reinfecções.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A coccidioidomicose pode se apresentar como infecção assintomática ou nas formas pulmonar aguda, pulmonar crônica, disseminada e cutânea primária.

INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA

Cerca de 60% dos indivíduos que adquirem a infecção pulmonar primária por *Coccidioides* spp. permanecem assintomáticos, sendo a positividade de um teste cutâneo com esferulina ou coccidioidina e o achado de calcificações pulmonares ou lesões fibróticas residuais ao exame de imagem do tórax considerados as evidências da ocorrência da micose (Drutz; Catanzaro, 1978).

COCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR AGUDA

Nos casos sintomáticos, cerca de 40%, manifestações respiratórias aparecem uma a três semanas após a exposição ao fungo, com maioria dos pacientes evoluindo para cura espontânea, após alguns dias ou poucas semanas. A intensidade dos sintomas depende diretamente da carga infectante, variando desde um estado gripal leve até uma grave infecção respiratória, acompanhada de sintomas gerais, como febre, mal-estar e mialgias; e/ou manifestações de hipersensibilidade, como artralgias, eritema nodoso e eritema multiforme, entre outros. Em áreas de maior endemicidade, coccidioidomicose é causa frequente de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (Nguyen *et al.*, 2013).

A tosse é inicialmente seca, podendo tornar-se produtiva em casos de envolvimento mais grave, com aspecto mucóide, purulento ou sanguinolento. A febre pode durar de poucas horas a várias semanas e variar de baixa a elevada. Dor torácica é mais comumente do tipo pleurítica, podendo ser intensa e de aparecimento súbito ou mais insidioso. Dor retroesternal e interferência na deglutição podem estar presentes quando existe alargamento de gânglios mediastinais. Dispneia pode surgir nos casos de derrame pleural ou pneumonia difusa. Pacientes imunossuprimidos têm maior risco de desenvolver doença pulmonar grave e prolongada, além de disseminação (Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

Os exames de imagem podem revelar desde pulmões normais ou pequenos infiltrados localizados até comprometimento pulmonar extenso, com presença de infiltrados reticulonodulares, consolidações alveolares bilaterais, linfadenomegalias hilares e nódulos pulmonares múltiplos e irregulares, com ou sem cavitação central. Padrão miliar semelhante à tuberculose também pode ocorrer. A presença de derrame pleural é infrequente (Nguyen *et al.*, 2013).

Inalação maciça de artroconídios infectantes pode resultar em acometimento pulmonar difuso. Essa situação tem sido frequentemente observada no Nordeste brasileiro, onde pacientes, geralmente do sexo masculino, jovens e saudáveis, após caçada a tatus e grande exposição a poeira, cursam com sintomas intensos e insuficiência respiratória, apresentando, aos exames de imagem, múltiplos infiltrados pulmonares difusos, geralmente na forma de consolidações e nódulos de até três centímetros de diâmetro, muitas vezes coalescentes e de limites imprecisos, os maiores apresentando cavidades, melhor observadas à tomografia que ao raio x. A evolução pode ser fulminante, com choque séptico e elevada letalidade (Eulálio *et al.*, 2019).

COCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR CRÔNICA

Pode se apresentar de forma regressiva (sequelar) ou progressiva.

Forma sequelar

A coccidioidomicose pulmonar primária geralmente evolui espontaneamente para a cura em um a dois meses, mesmo sem tratamento antifúngico. No entanto, cerca de 5% desses pacientes evoluem com lesões pulmonares residuais, geralmente nódulos solitários assintomáticos, às vezes diagnosticados após retirada cirúrgica por suspeita de carcinoma pulmonar. Outros 5% evoluem com formação de cavidades de paredes finas, solitárias e justapleurais, podendo regredir espontaneamente em até dois anos (Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

A presença dessas cavidades não costuma determinar sintomas, mas, quando presentes, incluem febre, mal-estar, tosse produtiva, dor torácica e hemoptise. Essas cavidades podem ser colonizadas por fungos, especialmente espécies de *Aspergillus*, com formação de bola fúngica, ou podem romper para a cavidade pleural (Cunningham; Einstein, 1982).

Nos casos acompanhados no estado do Piauí, lesões nodulares múltiplas de pequenas dimensões e calcificações pulmonares foram as lesões residuais mais frequentemente identificadas em pacientes, com pelo menos um ano de conclusão do tratamento. Tais achados são consonantes com a riqueza de lesões observadas na fase aguda (Eulálio *et al.*, 2019).

Forma pulmonar progressiva

Pneumonia progressiva ou persistente é definida quando a duração dos sintomas ultrapassa dois meses de evolução e, em geral, manifesta-se por extensos infiltrados pulmonares, com ou sem cavitação. Os pacientes frequentemente apresentam-se gravemente enfermos. Os sintomas típicos incluem febre persistente, prostração, dor torácica, tosse e ocasionalmente hemoptise. Sem tratamento, esses sintomas podem persistir por vários meses e conduzir ao óbito.

Em alguns casos, principalmente em pacientes diabéticos, etilistas crônicos ou imunocomprometidos, a forma pulmonar aguda evolui para uma pneumonia crônica e arrastada, durante anos, determinando processo fibrocavitário progressivo semelhante ao observado na tuberculose e histoplasmose pulmonar crônica, com manifestações pulmonares de tosse produtiva, hemoptise, febre e perda de peso, e exames de imagem do tórax evidenciando lesões fibronodulares com retração e cavidades, em ambos os ápices (Drutz; Catanzaro, 1978).

COCCIDIOIDOMICOSE DISSEMINADA

Disseminação sintomática extrapulmonar ocorre em 1% ou mais dos pacientes, nas primeiras semanas ou alguns meses após o início dos sintomas respiratórios. A forma disseminada geralmente evolui de maneira aguda ou subaguda, atingindo vários órgãos ou sistemas, podendo ser rapidamente fatal quando não diagnosticada e tratada corretamente. Entretanto, algumas vezes, evolui de forma protraída, disseminando para vários órgãos, com períodos de remissão e recrudescência, independentemente de tratamento antifúngico. A disseminação também pode ocorrer na ausência de qualquer foco pulmonar previamente identificado, anos depois da infecção primária, por reativação de focos latentes de *Coccidioides* spp.

Pele, sistema nervoso central (SNC), ossos e articulações são os locais mais frequentemente atingidos, mas também há comprometimento de linfonodos, laringe, olhos, tireoide, peritônio e trato geniturinário, envolvendo próstata, rins e útero, entre outros. Trato gastrointestinal e endocárdio são raramente afetados pela coccidioidomicose.

Coccidioidomicose cutânea

A pele é o sítio mais frequente de disseminação extrapulmonar, e tanto pode ser a única localização quanto pode vir acompanhada de comprometimento em outros órgãos. As lesões têm predileção pela face, mas também atingem pescoço, axilas, couro cabeludo, parede torácica e virilhas. O comprometimento cutâneo pode ser localizado ou disseminado e apresenta grande heterogeneidade, sendo observados nódulos, pápulas, pústulas, placas verrucosas, abscessos, gomas e ulcerações, com surgimento de fístulas e drenagem seropurulenta, regredindo com formação de cicatrizes retráteis. Na histopatologia, observam-se granulomas com áreas de supuração e presença de esférulas.

Coccidioidomicose osteoarticular

Os ossos e as articulações são sítios frequentemente atingidos. A osteomielite é mais comum em vértebras, tíbia, crânio, metacarpos, metatarsos, fêmur e costelas. Uma característica marcante é o aspecto pouco inflamatório, apresentando-se como abscesso frio, com tendência a drenar pus através de fístulas. No exame radiológico, são observadas lesões líticas nos ossos. O comprometimento articular é monoarticular na maioria dos casos, sendo o joelho e o tornozelo os locais mais atingidos, muitas vezes sem envolvimento ósseo (Bried; Galgiani, 1986).

Coccidioidomicose neurológica

O comprometimento do SNC é a forma clínica mais grave e letal da coccidioidomicose, geralmente de evolução subaguda ou crônica, de difícil tratamento. Depois da criptococose, a coccidioidomicose é a micose sistêmica que mais frequentemente atinge o SNC. A forma mais comum de apresentação é a meningite granulomatosa crônica, envolvendo estruturas da base do crânio. Abscessos ou massas cerebrais e cerebelares também podem estar presentes. As manifestações mais frequentes são sintomas de irritação meníngea, hipertensão intracraniana, acometimento de pares cranianos e confusão mental. Cefaleia pode ser a única manifestação. O líquor geralmente é claro, com pleocitose mononuclear, aumento de eosinófilos, glicose baixa e elevação de proteínas. Cerca de 70% dos pacientes apresentam eosinofilia no líquor. Hidrocefalia é complicação comum. A tomografia computadorizada de alta resolução do crânio está indicada para diagnosticar e acompanhar os danos teciduais (Nguyen *et al.*, 2013).

COMPLICAÇÕES

As formas agudas, com extenso comprometimento pulmonar, podem evoluir com choque séptico, hipóxia severa e insuficiência respiratória aguda, demandando cuidados intensivos e ventilação mecânica.

As formas pulmonares crônicas podem ser complicadas com infecção bacteriana, formação de empiema e fístulas broncopleurais. Coinfecção coccidioidomicose-tuberculose pode acontecer.

Cavidades residuais podem causar hemorragias ou ser colonizadas por outros fungos, mais comumente espécies de *Aspergillus*, com formação de bola fúngica. Superinfecção por bactérias também pode ocorrer, geralmente determinando crescimento mais rápido e alteração do formato da cavidade. Mais raramente, cavitações periféricas podem romper para o espaço pleural, possibilitando visualização de nível líquido no exame radiológico (Cunningham; Einstein, 1982).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na forma aguda, boa anamnese é extremamente relevante. Importante saber se reside, passou por área endêmica ou exerceu alguma atividade de risco em regiões endêmicas. A maioria dos indivíduos infectados por *Coccidioides* spp. não apresenta manifestações clínicas ou tem manifestações leves, sugestivas de infecção das vias aéreas superiores. Nesses casos, a coccidioidomicose só é revelada pelo teste cutâneo com esferulina ou coccidioidina positivo ou pelo achado casual de lesão residual com identificação do fungo (Wilson *et al.*, 2019). Manifestações de hipersensibilidade, como artralgia,

exantema maculopapular, eritema multiforme e eritema nodoso, ao lado de discretas manifestações respiratórias, também são sugestivas em pacientes oriundos de áreas de risco, onde muitos casos pulmonares se enquadram como PAC.

Na forma crônica, a anamnese e o exame clínico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar (tosse, dispneia, expectoração muco/purulenta), tegumentar (lesões de pele, língua), linfático (adenomegalia), e do SNC (cefaleia, déficit motor, síndrome convulsiva, alteração de comportamento e/ou do nível de consciência) (Eulálio *et al.*, 2019; Nguyen e*t al*., 2013; Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

O Quadro 1 mostra os níveis de evidência para o diagnóstico da coccidioidomicose humana.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial baseia-se em microscopia direta, cultura, exames sorológicos, técnicas moleculares e histopatologia (Quadro 1).

Exame microscópico direto – deve ser feito de rotina em qualquer material suspeito: escarro, líquor, exsudado de lesões tegumentares, pus de abscesso, lavado broncoalveolar, aspirado de lesões ósseas e de articulações, urina, aspirado de medula óssea, linfonodos etc. A pesquisa é feita em preparados com solução de KOH a 10% para demonstrar os elementos parasitários característicos de *Coccidioides* spp. A sensibilidade desse método é relativamente baixa. A visualização de esférulas maduras, repletas de endósporos, é patognomônica e definitiva para o diagnóstico. O achado de esférulas imaturas permite um diagnóstico apenas presuntivo, pois esses elementos podem ser confundidos com outros agentes de micoses sistêmicas, principalmente *Paracoccidioides brasiliensis*. Nos líquidos orgânicos, o exame deve ser realizado no sedimento de material centrifugado até três horas após sua coleta. Além do exame a fresco com KOH, o material pode ser distendido em lâminas e corado pelo ácido periódico de Schiff (PAS) ou impregnação argêntea de Gomori-Grocott (GMS).

Cultura – o cultivo é o padrão-ouro para confirmação da coccidioidomicose, mas, devido à virulência de *Coccidioides* spp. e ao elevado risco de contaminação em laboratório, os cultivos de materiais clínicos somente devem ser realizados em laboratório com nível de biossegurança 3, em cabine de segurança biológica Classe II B2. Em caso de não haver a estrutura citada, a manipulação dos materiais clínicos deve ser evitada (Perio; Kobayashi; Wortham, 2020; Ampel, 2010). O fungo cresce bem em praticamente todos os meios rotineiramente empregados em micologia (exemplos: ágar Sabouraud, BHI, entre outros), incubados à temperatura ambiente (25ºC a 30ºC). O crescimento do fungo ocorre em uma a duas semanas, mas já é possível evidenciá-lo a partir do quinto dia. O aspecto micromorfológico da fase filamentosa, com hifas hialinas septadas e ramificadas produzindo artroconídios de parede celular espessa intercalados por células vazias, é apenas sugestivo, aspecto esse comum a muitos fungos saprófitas pertencentes ao grupo *Malbranchea* spp.

Histopatologia – realizada em material obtido por biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, osteo-articular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e de necropsia. *Coccidioides posadasii* é corado bem pelas técnicas clássicas de hematoxilina-eosina, impregnação argêntea de Gomori-Grocott e ácido periódico de Schiff (PAS). A visualização de esférulas maduras confirma o diagnóstico. Não é usual encontrar forma filamentosa em tecidos, porém já houve relato de achado de artroconídeos em tecido pulmonar (Brennan-Krohn et *al.*, 2018).

Sorologia – os métodos sorológicos são importantes no diagnóstico das principais micoses sistêmicas endêmicas, como coccidioidomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose. Na ausência do diagnóstico micológico, a sorologia apresenta-se como um importante instrumento para o diagnóstico presuntivo da coccidioidomicose, pois avalia indiretamente a existência do patógeno no hospedeiro pela detecção de anticorpos e/ou antígenos.

Os principais testes sorológicos que têm servido por várias décadas como auxiliares no diagnóstico e no tratamento da coccidioidomicose, especialmente nos Estados Unidos, no México e na Argentina, são: i) reação de imunodifusão dupla de Ouchterlony (ID); ii) fixação do complemento (FC); e iii) ensaios imunoenzimáticos (ELISA).

O ensaio de FC é sensível, mas é pouco utilizado atualmente, pois, além de complexo, exibe baixa especificidade devido a anticorpos de reação cruzada que reconhecem frações de carboidratos comuns a vários fungos.

A reação sorológica mais empregada na rotina diagnóstica para detecção de anticorpos específicos contra *Coccidioides* spp. é a ID, mais específico, porém menos sensível que a FC. Diversos ensaios mais modernos, sensíveis e específicos, utilizando técnicas imunoenzimáticas (ELISA), estão disponíveis comercialmente em vários países. Nos EUA, em 2017, foi introduzido, para triagem de pacientes com PAC, um imunoensaio rápido por fluxo lateral (sõna LFA), com alto valor preditivo negativo para detecção de anticorpos anti-*Coccidioides* (*7th International Coccidioidomycosis Symposium,* Stanford, CA, agosto 10-13, 2017). Pacientes com resultados reagentes nesse teste devem ser avaliados por outras técnicas sorológicas para confirmar a presença de anticorpos contra *Coccidioides* spp. Recentes pesquisas têm demonstrado que o teste rápido (sõna LFA) tem apresentado boa sensibilidade e especificidade em cães com coccidioidomicose ou com suspeita clínica de micose sistêmica. Em humanos ainda são escassos os trabalhos, necessitando ser ampliados para outras áreas endêmicas, embora resultados preliminares mostrem que o LFA é um bom *screening* para rastreio de casos suspeitos e diagnóstico precoce de coccidioidomicose (Caceres; Lindsley, 2022; Donovan *et al.*, 2020; Reagan *et al.*, 2021).

Testes intradérmicos – uma das formas de identificar a infecção é por meio do teste cutâneo contra *Coccidioides* spp. – esferulina ou coccidioidina (antígenos das formas parasitária e micelial, respectivamente). A reação de hipersensibilidade tardia após o teste com o antígeno coccidioidal tem sido associado a uma resposta celular, e a forte resposta imune é considerada fator crítico para o controle da infecção. Estudos clínicos mostraram que há uma estreita relação entre a resposta imune coccidioidal específica e a severidade da infecção clínica. Embora altamente específico e bastante sensível, o teste cutâneo para detectar hipersensibilidade tardia não tem utilidade diagnóstica na prática clínica: um teste positivo indica apenas infecção passada de coccidioidomicose, recente ou remota (Wack *et al.*, 2015).

Ensaios moleculares – para a confirmação laboratorial de *Coccidioides* spp., utilizam-se técnicas moleculares de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de sequência específica de *Coccidioides* spp. no DNA do isolado suspeito a partir do cultivo (Chow *et al.*, 2016). Porém, apesar dos grandes avanços em técnicas moleculares empregadas na confirmação laboratorial de doenças infecciosas, o uso dessas ferramentas para anteceder o diagnóstico da coccidioidomicose direto da amostra clínica ainda não está disponível em grande escala; provavelmente devido à baixa sensibilidade, à falta de genes alvos específicos, à variação antigênica, à reação cruzada com outras micoses sistêmicas, ao alto custo, à necessidade de técnicos capacitados e ao fato de a doença ser endêmica em algumas regiões do continente americano (Teixeira *et al.*, 2019; Diaz, 2018).

A espectrometria de massa também tem mostrado excelentes resultados na identificação de *Coccidioides* spp. a partir do cultivo na forma filamentosa. Importante ressaltar quanto ao uso dessa abordagem com relação à biossegurança aos profissionais de laboratório, devido à alta dispersão de artroconídeos no ambiente (Porte *et al.*, 2019; Patel, 2019; Kantarcioglu *et al.*, 2014).

QUADRO 1 – Níveis de evidência para o diagnóstico da coccidioidomicose humana

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLOGIA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Possível	1	2	Ausente
Provável	1	2	A – Exame micológico direto e/ou histopatológico com presença de estruturas compatíveis com esférulas imaturas*. B – Cultura evidenciando crescimento filamentoso, com presença de hifas septadas e artroconídeos no exame microscópico.
Provada	1	2	A – Exame micológico direto e/ou histopatológico com presença de esférulas maduras de *Coccidioides* spp.**. B – Detecção por PCR de sequência específica de *Coccidioides* spp. no DNA do isolado filamentoso suspeito. C – Sorologia reagente.
Descartada	1	2	Exames micológicos, histopatológicos e sorológicos negativos, e/ou diagnóstico microbiológico e/ou histopatológicos comprovado de outra doença.

Fonte: DVIAHV/SVSA/MS.

1 – Parâmetros epidemiológicos = história prévia de exposição a solos em áreas endêmicas; no Brasil, especialmente, mas não exclusivamente, exposição a solo de habitat de tatus.

2 – Parâmetros clínicos = manifestações clínicas das formas pulmonares agudas, crônicas e disseminadas da coccidioidomicose.

* Elementos leveduriformes arredondados e pequenos, com escassez de endósporos.

** Elemento esférico, não brotante, de parede espessa, medindo de 5 µm até 60 µm de diâmetro, contendo em seu interior numerosos pequenos endósporos globosos e uninucleados, com 2 µm a 5 µm de diâmetro.

PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Na impossibilidade de atender a esse prazo, as amostras deverão ser armazenadas a 4ºC (geladeira), exceto amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37ºC.

Tipo de amostra biológica

A pesquisa de *Coccidioides* spp. pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, secreções ganglionares, raspado mucocutâneo, crostas de lesões ulceradas e fragmentos de tecidos, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue.

Indicações

As amostras biológicas mais comuns, na prática, são as de trato respiratório, para exames micológicos, e sangue, para testes sorológicos. A amostra deve ser coletada segundo a suspeição da localização da doença.

Identificação da amostra biológica

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do paciente (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicação que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

Coleta, acondicionamento e transporte de amostra biológica

As seguintes orientações devem ser obedecidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta da amostra deve ser realizada no período da manhã, após cuidadosa higiene bucal, devendo o paciente ser orientado a fazer bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro é coletado após expectoração profunda, evitando-se amostras com saliva. Deve-se coletar uma amostra de cada paciente, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar**: a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.

- **Escovado brônquico**: a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, devem-se confeccionar, com o material colhido, duas ou mais lâminas com esfregaços, a serem imediatamente fixados em álcool a 95%, e pelo menos uma lâmina sem fixação (seca ao ar).

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** a coleta da amostra deve ser realizada com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, colocando-se as crostas e/ou o raspado de mucosa em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois este leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.

- **Fragmentos de tecido:** o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise: micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra. O material a ser enviado à análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de "boca" larga, contendo solução de formol a 10%.

- **Líquido cefalorraquidiano (LCR):** após a assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições do paciente assim o permitirem. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da

impossibilidade do processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4ºC.

- **Aspirado de medula óssea:** após assepsia local, o profissional habilitado deve proceder à coleta por punção. Em geral, obtém-se de 0,2 mL a 0,5 mL de material, o qual deve ser colocado em frasco estéril contendo heparina. No caso da impossibilidade de processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de duas horas após a coleta.
- **Urina:** após assepsia local, coletar de 25 mL a 50 mL em frasco estéril, recomendando-se que seja a primeira urina da manhã, desprezando-se o primeiro jato. Processar em, no máximo, duas a quatro horas. Excepcionalmente, conservar sob refrigeração (4ºC).
- **Soro:** 10 mL de sangue devem ser coletados após a assepsia da pele, por punção venosa, e acondicionado em tubo de ensaio estéril sem adição de anticoagulantes. Após a retração do coágulo, o soro deve ser separado segundo os preceitos técnicos a fim de evitar hemólise. Adicionar ao soro solução de timerosal (popularmente conhecido como mertiolato) na concentração final de 1:10.000, a partir de solução-estoque de 1:100. Armazenar a 4ºC (idealmente a -20ºC) até o momento do uso ou do envio ao laboratório de referência. Para envio, deve estar sempre refrigerado.

PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado broncoalveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível ou armazenadas a 4ºC (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se que sejam tratadas com substâncias mucolíticas, como solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, urina, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante dez minutos). O sedimento servirá para exame microscópico e/ou isolamento do agente. Caso não seja possível fluidificar a amostra, ou no caso de crostas e secreção de lesão, devem-se utilizar duas a três gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a 20% para clarificar a amostra. O KOH será usado somente para o exame microscópico da amostra. Esse processo pode ser realizado em todas as amostras densas; porém, como inviabiliza as células do fungo, as amostras tratadas com KOH não servem para isolamento do agente etiológico.

O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretária Estadual de Saúde (SES) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS), sendo atribuições dessa última o monitoramento e o apoio aos laboratórios de referência em nível nacional, regional e local.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A coccidioidomicose pulmonar deve ser diferenciada, principalmente, da tuberculose, de outras micoses sistêmicas e outras doenças pulmonares não infecciosas, como a silicose. Na forma nodular isolada, é importante a diferenciação com neoplasia pulmonar. A meningoencefalite deve ser diferenciada, valorizando-se dados epidemiológicos da tuberculose e de outras micoses sistêmicas, sobretudo a criptococose e a paracoccidioidomicose. As formas cutâneas podem ser confundidas com muitas doenças, principalmente tuberculose, outras micoses profundas, linfomas e neoplasias malignas (Eulálio *et al.*, 2019). As formas com comprometimento osteoarticular precisam, igualmente, de diferenciação com tuberculose, além de outras micoses sistêmicas.

TRATAMENTO

TRATAMENTO ANTIFÚNGICO ESPECÍFICO

Formas respiratórias primárias de menor gravidade evoluem frequentemente para cura espontânea e dispensam tratamento antifúngico, mas recomenda-se acompanhamento dos pacientes até a completa remissão das manifestações clínicas e radiológicas (Nguyen *et al.*, 2013).

O tratamento específico é obrigatório para pacientes com manifestações agudas graves, comprometimento pulmonar extenso, formas pulmonares crônicas, casos com disseminação, gestantes e puérperas, pessoas com deficiência da imunidade celular, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e os submetidos a transplante de órgãos, quimioterapia e altas doses de corticosteróides. As drogas mais utilizadas são o itraconazol, o fluconazol e a anfotericina B. Mais recentemente, o voriconazol e o posaconazol foram relatados como eficazes em séries de casos refratários às drogas anteriormente citadas (Galgiani *et al.*, 2016).

Nas formas pulmonares agudas de maior gravidade está indicada a anfotericina B, preferencialmente o complexo lipídico de anfotericina B – 5 mg/kg/dia, EV. Na indisponibilidade do complexo lipídico, utilizar a anfotericina B lipossomal – 3mg/kg/dia, EV. A anfotericina B desoxicolato só deve ser utilizada diante da indisponibilidade das formulações lipídicas. O tratamento deve ser mantido por várias semanas, até a obtenção de melhora clínica e radiológica, passando-se então para a fase de manutenção com itraconazol, em doses diárias de 400 mg, por via oral.

Formas pulmonares agudas de moderada gravidade ou pulmonares crônicas podem ser igualmente tratadas com itraconazol, 400 mg/dia, até a consolidação da cura, avaliada por meio de parâmetros clínicos (principalmente) e radiológicos, por períodos que podem variar de 6 a 24 meses. O fluconazol, em doses semelhantes, pode ser alternativa ao itraconazol.

O tratamento com anfotericina B está indicado também para mulheres no terceiro trimestre de gravidez, quando são contraindicados os derivados triazólicos pelo seu potencial teratogênico. Após o parto, anfotericina B pode ser substituída por terapia com itraconazol, conforme condição clínica da paciente.

O achado casual de um nódulo pulmonar solitário por *Coccidioides* spp. não requer tratamento antifúngico ou ressecção cirúrgica, mas lesões cavitárias pulmonares que aumentam de tamanho requerem tratamento antifúngico específico e, nos casos persistentes, ressecção cirúrgica (Galgiani *et al.*, 2016).

Para o tratamento da meningoencefalite ou da forma tumoral do SNC, o medicamento de escolha é o fluconazol, na dose mínima de 400 mg a até 1.200 mg/dia, nos casos mais graves. Itraconazol em doses semelhantes é alternativa terapêutica. A anfotericina B intravenosa não é mais eficaz que o fluconazol, mas, em casos de resistência aos azólicos ou quando estes estão contraindicados, recomenda-se o uso da anfotericina B intratecal, em esquema cuja dose e duração não estão definidas. Por causa da grande tendência à recidiva nas formas neurológicas, a maioria dos especialistas recomenda esquemas supressivos, geralmente com fluconazol, por toda a vida (Galgiani *et al.*, 2005).

Nas formas disseminadas, sem envolvimento do SNC, como a cutânea e a osteoarticular, o itraconazol, na dose de 400 mg a 600 mg/dia, é a droga de escolha; o fluconazol é considerado uma alternativa. A anfotericina B está indicada em casos graves ou quando há lesão de localização crítica, como coluna vertebral.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tratamento cirúrgico pode ser necessário como adjuvante de terapia antifúngica na coccidioidomicose. Cavidades pulmonares podem exigir correção cirúrgica quando se associam a intensa hemoptise, ruptura em cavidade pleural, formação de empiemas ou de fístulas broncopleurais (Cunningham; Einstein, 1982). Nódulos pulmonares solitários que aumentam de tamanho, sem resposta a tratamento antifúngico específico, devem ser ressecados para elucidação do diagnóstico.

Para casos de coccidioidomicose pulmonar fibrocavitária crônica, refratários ao tratamento antifúngico recomendado, deve ser considerada a remoção cirúrgica. Em pacientes com lesões osteoarticulares e de partes moles, drenagem de abscessos e empiemas, remoção de sequestros ósseos, sinovectomias e artrodeses são procedimentos muitas vezes necessários (Bried; Galgianni, 1986). No tratamento da meningite por coccidioidomicose, derivações ventriculares são indicadas para a correção da hidrocefalia.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A coccidioidomicose não integra a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil, também não é objeto da vigilância epidemiológica de rotina. Por isso, não existem dados epidemiológicos da ocorrência, da magnitude e da transcendência da coccidioidomicose em nível nacional. Os casos suspeitos devem ser notificados nos estados e nos municípios em que a coccidioidomicose é doença de notificação compulsória, nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem caracterizar o local provável de infecção do caso por meio da anamnese e histórico clínico da pessoa acometida. Recomenda-se realizar uma entrevista com os moradores nos domicílios acometidos, com perguntas objetivas que devem caracterizar a evolução da doença na área, assim como a situação socioeconômica, a história deles, as transformações sofridas no tempo e no espaço, as relações de trabalho, as viagens e a possível relação desses dados com a doença em questão. Deve-se considerar o predomínio de casos associados com o fator de risco ambiental de caçar e desentocar tatus (*Dasypus novemcinctus*), associando tal risco aos locais de residência, trabalho ou lazer como áreas de provável fonte de infecção. Em caso de morte, deve-se procurar realizar necropsia logo após o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente.

Com o mapeando das áreas de risco, a Vigilância Epidemiológica deve alertar profissionais de saúde da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

A equipe de assistência deve encaminhar ao laboratório as amostras a serem analisadas, acompanhadas de solicitação médica preenchida com informações acerca dos dados clínicos e da suspeita diagnóstica, a fim de orientar o laboratório no processo de investigação e identificação do agente. O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) de cada unidade federada é o laboratório de referência para o diagnóstico e a confirmação da doença/infecção. No caso de exames de maior complexidade, o Lacen deverá encaminhar as amostras ao Laboratório de Referência Regional ou mesmo ao Laboratório de Referência Nacional, conforme pactuações estabelecidas.

Profissionais que trabalham em íntimo contato com o solo, como lavradores, trabalhadores na construção de estradas e de transporte terrestre, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas, são considerados profissionais com exposição ocupacional aumentada ao agente etiológico; assim, as unidades de saúde devem alertar às autoridades sanitárias competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, participando da assistência aos trabalhadores acometidos e desencadeando medidas para a prevenção de novos casos.

O diagnóstico de coccidioidomicose no cão pode ser utilizado como evento sentinela para identificação de casos humanos.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para a coccidioidomicose. Na ocorrência de casos da doença, devem-se direcionar ações de prevenção e controle que visem a medidas de educação em saúde, repassando informações acerca da doença, do risco de aquisição, esclarecendo a importância da doença. Tais medidas de educação em saúde podem ser realizadas mediante visitas domiciliares e palestras na comunidade, abordando a gravidade da doença. Ressalta-se que a participação social é imprescindível na prevenção e no controle da doença.

Diversos trabalhadores rurais, como os lavradores e os tratoristas, entre outros, são constantemente expostos à poeira. Recomenda-se evitar exposição à poeira proveniente de escavação ou manipulação do solo e de terraplanagem sem equipamentos de proteção individual (EPIs), sobretudo máscaras. Máquinas com cabine vedadas ou máscaras protetoras, como a N95, protegem da infecção por *Coccidioides* spp. Deve-se evitar exposição de crianças e indivíduos imunodeprimidos a áreas de provável fonte de infecção.

Em laboratórios com ambiente de segurança NB3, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

Quanto ao tratamento das pessoas enfermas, elas não precisam ficar em isolamento. Em ambientes hospitalares, a limpeza e a desinfecção devem seguir as normas de rotina.

REFERÊNCIAS

AMPEL, N. M. The diagnosis of coccidioidomycosis. **F1000 Medicine Reports**, v. 2, p. 2, 2010.

BERGEN, M. Cocci Are in the Air. **The Journal For Nurse Practitioners**, v. 17, n. 4, p. 497-502, 2021.

BRENNAN-KROHN, T. *et al*. Arthroconidia in lung tissue: an unusual histopathological finding in pulmonary coccidioidomycosis. **Human Pathology**, v. 71, p. 55-59, 2018.

BRIED, J. M.; GALGIANI, J. N. *Coccidioides immitis* infections in bones and joints. **Clin. Orthop.**, v. 21, p. 235-243, 1986.

CACERES, D. H.; LINDSLEY, M. D. Comparison of Immunodiagnostic Assays for the Rapid Diagnosis of Coccidioidomycosis in Dogs. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 7, p. 728, 2022.

CHILLER, T. M.; GALGIANI, J. N.; STEVENS, D. A. Coccidioidomycosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 41-57, 2003.

CHOW, N. A. *et al*. Molecular detection of airborne Coccidioides in Tucson, Arizona. **Medical Mycology**, v. 54, n. 6, p. 584-592, 2016.

CUNNINGHAM, R. T.; EINSTEIN, H. Coccidiodal pulmonary cavities with rupture. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 84, n. 2, p. 172-177, 1982.

DIAZ, J. H. Travel-related risks of regionally-endemic systemic mycoses. **Journal of Travel Medicine**, v. 25, n. 1, p. 1-3, 2018.

DONOVAN, F. M. *et al*. Comparison of a novel rapid lateral flow assay to enzyme immunoassay results for early diagnosis of coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. e2746-e2753, 2020.

DRUTZ, D. J.; CATANZARO, A. Coccidioidomycosis. State of art. Part I. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 117, n. 3, p. 559-585, 1978.

EULÁLIO, K. D. *et al*. Coccidioidomicose. *In*: COURA, J. R.; PEREIRA, N. (org.). **Fundamentos das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. v. 1, cap. 60, p. 457-467.

FISHER, M. C. *et al*. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. Nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. **Mycologia**, v. 94, n. 1, p. 73-84, 2002.

GALGIANI, J. N. *et al*. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis**., v. 63, n. 6, p. 112-146, 2016.

GALGIANI, J. N. *et al*. Treatment Guidelines for Coccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, p. 1217-1223, 2005.

KANTARCIOGLU, A. S. *et al*. First imported coccidioidomycosis in Turkey: a potential health risk for laboratory workers outside endemic areas. **Medical Mycology Case Reports**, v. 5, n. 1, p. 20-25, 2014.

MEAD, H. L. *et al*. Coccidioidomycosis in Northern Arizona: an investigation of the host, pathogen, and environment using a disease triangle approach. **Msphere**, v. 7, n. 5, 2022.

NGUYEN, C. *et al*. Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 3, p. 505-525, 2013.

PAPPAGIANIS, D. Coccidioides immitis. *In*: AJELLO, L.; HAY, R. (ed.). **Topley & Wilson's microbiology and microbial infections, medical mycology**. 9. ed. London: Arnold, 1998. p. 357-371

PATEL, R. A. Moldy Application of MALDI: maldi-tof mass spectrometry for fungal identification. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 4, p. 1-16, 2019.

PERIO, M. A. de; KOBAYASHI, M.; WORTHAM, J. M. Occupational respiratory infections. **Clinics In Chest Medicine**, v. 41, n. 4, p. 739-751, dez. 2020.

PORTE, L. *et al*. Laboratory exposure to Coccidioides: lessons learnt in a non-endemic country. **Journal of Hospital Infection**, v. 102, n. 4, p. 461-464, 2019.

REAGAN, K. L. *et al*. Clinical performance of a point-of-care Coccidioides antibody test in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 2, p. 965-969, 2021.

TEIXEIRA, M. M. *et al*. Population Structure and Genetic Diversity among Isolates of Coccidioides posadasii in Venezuela and Surrounding Regions. **Mbio**, v. 10, n. 6, p. 1-18, 2019.

WACK, E. E. *et al*. The Return of Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing for Coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 5, p. 787-791, 2015.

WANKE, B. *et al*. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's Northeastern State of Piauí with a review of the occurrence and distribution of Coccidioides immitis in three other Brazilian states. **Mycopathologia**, v. 148, n. 2, p. 57-67, 1999.

WILSON, L. *et al*. The Rise of Valley Fever: prevalence and cost burden of coccidioidomycosis infection in California. **International Journal of Environmental Research And Public Health**, v. 16, n. 7, p. 1113, 2019.

CRIPTOCOCOSE

CID-10: B45

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

DESCRIÇÃO

A criptococose é uma doença fúngica emergente, invasiva, com porta de entrada pulmonar e tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), considerada como a principal causa de meningoencefalite fúngica em todo o mundo.

SINONÍMIA

Torulose, blastomicose europeia, "doença do pombo".

AGENTE ETIOLÓGICO

A criptococose pode ser causada pelo: (i) complexo de espécies *Cryptococcus neoformans*; e (ii) complexo de espécies *Cryptococcus gattii.* O complexo de espécies *C. neoformans* é responsável por mais de 90% das infecções nos indivíduos com aids no Brasil. Já o complexo de espécies *C. gattii* acomete principalmente indivíduos sem imunossupressão aparente.

RESERVATÓRIO

Trata-se de fungo saprófita que vive no solo, em frutas secas e cereais, e em árvores (complexo de espécies *C. gattii*). Também é isolado de excrementos de aves, principalmente de pombos (complexo de espécies *C. neoformans*).

FONTE DE INFECÇÃO

A infecção é adquirida por meio da inalação de propágulos de variadas fontes ambientais, animais e vegetais.

MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão de homem a homem, nem de animais ao homem.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Desconhecido. O comprometimento pulmonar pode anteceder em anos o acometimento cerebral.

SUCEPTIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. A infecção e a doença não conferem imunidade ao indivíduo. As manifestações clínicas da criptococose dependem do estado imunológico da pessoa, da virulência da cepa e do tamanho do inóculo.

Os complexos de espécies *C. neoformans* e *C. gattii* apresentam diferenças em relação à taxonomia, à epidemiologia, à ecologia, à caracterização molecular e à patogênese (Kwon-Chung *et al.*, 2017). Do ponto de vista clínico, há três aspectos a considerar: 1) o complexo de espécies *C. neoformans* tipicamente causa doença em hospedeiros imunodeprimidos, enquanto o complexo de espécies *C. gattii* causa doença, predominantemente, em indivíduos imunocompetentes; 2) o complexo de espécies *C. gattii*, diferentemente do complexo de espécies *C. neoformans*, causa, com maior frequência, criptococomas (pulmonares e/ou cerebrais) e hidrocefalia; 3) o complexo de espécies *C. gattii*, em comparação ao complexo de espécies *C. neoformans*, tende a ocasionar maiores concentrações inibitórias mínimas para os azoles. Não existe, contudo, evidência da correlação entre a susceptibilidade antifúngica in vitro e os desfechos clínicos, motivo pelo qual a identificação do complexo de espécies não modifica, isoladamente, a escolha do esquema antifúngico ou o tempo de tratamento (Perfect *et al.*, 2010; Herkert *et al.*, 2017).

Os pulmões são a porta de entrada do fungo no hospedeiro. A infecção é assintomática em um terço das pessoas imunocompetentes, que tendem a apresentar formas pulmonares localizadas, detectadas casualmente por alteração em exame de raio X de rotina, com um ou mais nódulos circunscritos. Pessoas imunodeprimidas costumam apresentar infiltrados intersticiais ou alveolares, usualmente difusos e acompanhados de meningite ou meningoencefalite criptocócica.

Os agentes etiológicos possuem tropismo pelo SNC, no qual pode causar meningite ou meningoencefalite grave e pseudocistos mucinosos ou criptococomas cerebrais, após disseminação hematogênica, a partir de um foco pulmonar primário.

Hospedeiros que não apresentam nenhum fator de risco aparente de imunodepressão são habitualmente classificados como imunocompetentes, nos quais a criptococose se apresenta como verdadeira doença endêmica, bem caracterizada no Norte e no Nordeste do Brasil.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da criptococose podem ser divididas em pulmonares, neurológicas e outras formas localizadas, e a sintomatologia depende do(s) local(is) da infecção.

Formas pulmonares: a infecção pulmonar primária classifica-se como assintomática ou oligossintomática; os acometidos por essa forma de criptococose podem apresentar febre, tosse, dor no peito, dispneia, expectoração produtiva, perda de peso, sudorese e/ou hemoptise.

Derrame pleural, abscessos, cavitação e linfadenopatia são incomuns na criptococose pulmonar. Em indivíduos imunossuprimidos com criptococose pulmonar, devem ser solicitadas hemocultura e pesquisa de antígeno criptocócico no líquor. Em indivíduos aparentemente imunocompetentes, a necessidade desses exames deve ser considerada caso a caso, quando existir suspeita clínica ou laboratorial que alerte sobre possível disseminação.

Formas neurológicas: a meningite e a meningoencefalite constituem as formas de apresentação mais frequentes e graves da criptococose. Geralmente, acometem indivíduos imunocomprometidos e, na ausência de tratamento específico, podem levar à morte. Importante lembrar que a maioria das mortes de indivíduos com meningite ou meningoencefalite ocorre nas primeiras duas semanas, em decorrência da hipertensão intracraniana. Os sinais e sintomas mais frequentes são: cefaleia, febre, náuseas e vômitos, mal-estar, letargia, papiledema e/ou rigidez de nuca. Nos casos mais graves,

foram observados aumento da pressão intracraniana, confusão mental, convulsão, perda visual ou auditiva, diminuição cognitiva, ataxia de marcha e paralisia do nervo craniano, além de coma.

O manejo da criptococose no SNC consiste em três aspectos fundamentais, que precisam ser implementados em paralelo: 1) tratamento antifúngico combinado; 2) controle da hipertensão intracraniana; e 3) prevenção e manejo das toxicidades medicamentosas.

Outras formas clínicas: a forma cutânea é classificada em primária e secundária. Clinicamente, as lesões podem se manifestar sob a forma de pápulas, pústulas, vesículas, abscesso, úlceras, nódulos subcutâneos, tumores, granulomas superficiais ou placas infiltradas. Nos casos de infecção cutânea primária, não há disseminação da doença ou comprometimento de outros órgãos internos. A forma cutânea secundária é decorrente da disseminação hematogênica da doença.

Outros sítios de infecção menos frequentes incluem próstata, olhos, ossos e articulações. O manejo terapêutico do comprometimento ósseo baseia-se em relatos ou séries de casos, nos quais, na maioria das vezes, houve terapia antifúngica combinada e cirurgia; no entanto, em indivíduos imunossuprimidos, pode haver a forma disseminada da doença. Na forma ocular, as lesões dependem do estado imunológico, e o tratamento é consubstanciado com base no tipo de comprometimento ocular.

COMPLICAÇÕES

Como em outras micoses endêmicas, a criptococose em indivíduos imunodeprimidos pode ser mais grave, exigindo longos períodos de tratamento. A redução da resposta imune e a reação inflamatória importante costumam resultar em maior morbidade e letalidade. Os indivíduos que apresentam criptococose podem ser classificados, didaticamente, em três grupos de risco:

1. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).
2. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
3. Indivíduos não HIV, não transplantados.

PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

A maior parte do conhecimento adquirido no manejo da criptococose tem sido resultado da experiência da criptococose causada por *C. neoformans* em PVHA. Existem recomendações específicas para alguns subgrupos de hospedeiros (Who, 2018; Baddley; Forrest; Ast, 2019), mas a avaliação caso a caso é necessária nas condições específicas, usualmente não contempladas nesses documentos.

A imunossupressão observada na infecção pelo HIV pode ser melhorada pela terapia antirretroviral (Tarv). Diferentemente do observado na maioria de doenças oportunistas, o início precoce da Tarv mostrou-se nocivo nos casos de meningite ou meningoencefalite criptocócica, com maior mortalidade no grupo que iniciou Tarv precocemente (mediana de oito dias) versus o grupo que iniciou Tarv tardiamente (mediana de cinco semanas) (Boulware *et al.*, 2014).

A reconstituição imune é um dos objetivos do manejo da criptococose em pessoas imunossuprimidas. Em algumas situações, observa-se um quadro clínico e/ou radiológico de caráter inflamatório exacerbado, chamado de síndrome inflamatória de reconstituição imune (Siri), associada à Tarv em PVHA ou à diminuição da imunossupressão em pessoas transplantadas de órgãos sólidos.

Recomenda-se, portanto, o início da Tarv entre quatro e seis semanas após o início do tratamento antifúngico, desde que exista melhora neurológica inequívoca, resolução da hipertensão intracraniana e cultura negativa para fungos no líquor. Dessa forma, o risco de desenvolver Siri é reduzido drasticamente.

A Siri apresenta-se de duas formas:

1. **Forma desmascarada de infecção criptocócica latente:** caracterizada pela apresentação da doença criptocócica, semanas ou meses depois do início da Tarv. Essa forma de Siri é difícil de diferenciar da doença oportunista propriamente dita, já que a presença de ambas pode ocorrer ainda com contagens de linfócitos T-CD4+ <200 células/mm^3.
2. **Forma paradoxal:** mais frequente, caracteriza-se pela piora ou pelo aparecimento de novos sintomas ou sinais em pessoas com diagnóstico prévio de doença criptocócica. A incidência de Siri paradoxal em PVHA é de cerca de 20%.

As manifestações clínicas da Siri normalmente são observadas entre um e dois meses depois de iniciada a Tarv. Os indivíduos podem apresentar meningite, com ou sem hipertensão intracraniana, e os criptococomas são infrequentes. Nos casos de Siri paradoxal, as culturas são consistentemente negativas, situação que permite diferenciar a Siri da recidiva da doença. Até receber os resultados das culturas, e a depender do status clínico do indivíduo, pode ser iniciada terapia antifúngica combinada, devendo ser reavaliada a necessidade de mantê-la.

Os fatores de risco para a presença de Siri associada à criptococose em PVHA são: carga fúngica inicial elevada (fungemia, títulos elevados do antígeno criptocócico); baixo perfil inflamatório inicial, demonstrado pelos parâmetros do líquor; baixa resposta inicial, mediada por citocinas pró-inflamatórias séricas; contagens muito baixas de linfócitos T-CD4+ (<50 células/µL); resposta imunológica e virológica rápida à Tarv; e início precoce da Tarv (menos de duas semanas depois do diagnóstico da meningite criptocócica).

TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

A maioria dos indivíduos transplantados de órgãos sólidos (TOS) – 50% a 75% – e que têm criptococose apresentam as formas extrapulmonar ou disseminada da doença. Logo, a pesquisa do agente etiológico em distintas amostras biológicas é recomendada. Amostras de lesão cutânea, osso, próstata, fígado e líquido sinovial permitem o isolamento de *Cryptococcus* das formas disseminadas. A conduta de análise de amostras biológicas coletadas de distintos sítios em TOS é determinar os locais e a extensão da criptococose para orientar o tipo e a duração da terapia antifúngica.

A imunossupressão dos TOS deve ser reduzida ou suspensa por meio do manejo individualizado, e essa redução deve ser gradual para evitar a Siri e a rejeição aguda do enxerto. Recomenda-se a redução da imunossupressão mediante a descontinuação de um imunossupressor ou a redução das doses de todas as medicações do esquema nos indivíduos com comprometimento neurológico menos grave ou criptococose pulmonar leve a moderada. Ainda, devem-se evitar modificações no inibidor da calcineurina por esse ser um fator protetor contra a Siri. Nos indivíduos com formas mais leves e localizadas de criptococose, como celulite ou pneumonia focal, o esquema imunossupressor pode ser mantido.

Recomenda-se a suspensão do imunossupressor, nos primeiros dias do tratamento antifúngico, nos indivíduos com grave acometimento do SNC, com diminuição do nível da consciência ou com hipertensão intracraniana, ou infecção disseminada ou comprometimento pulmonar com insuficiência respiratória, conservando, portanto, o corticosteróide de manutenção.

A Siri em TOS define-se como deterioração clínica paradoxal, atribuída à recuperação da resposta imune após a diminuição da imunossupressão e o início da terapia antifúngica (Baddley; Forrest; Ast, 2019). As manifestações clínicas são incomuns, como miosite, celulite e adenomegalias. Estima-se que de 5% a 12% desses indivíduos apresentarão Siri entre quatro e seis semanas depois do início dos antifúngicos e da diminuição da imunossupressão.

Em indivíduos transplantados renais, a Siri pode contribuir para a perda do enxerto. O diagnóstico de Siri é feito por exclusão, sendo difícil diferenciá-la da recidiva da doença. Em regra, as culturas são negativas, a reação inflamatória em líquor é mais exuberante, e há diminuição dos títulos do antígeno criptocócico, constituindo dados relevantes para a suspeita diagnóstica da Siri. Os fatores de risco para a presença de Siri associada à criptococose em TOS são: meningite criptocócica, descontinuação do inibidor de calcineurina e presença de doença disseminada. Em contrapartida, a presença exclusiva de doença pulmonar é fator protetor.

INDIVÍDUOS NÃO HIV, NÃO TRANSPLANTADOS

O grupo não HIV e não transplantados é amplamente heterogêneo e inclui as seguintes condições e doenças: uso de prednisona ≥20 mg/dia, ou equivalente; malignidade hematológica; linfopenia T-CD4+ idiopática; doenças autoimunes; diabetes mellitus; doença pulmonar crônica; câncer pulmonar; insuficiência renal; diálise peritoneal; cirrose; e gravidez. O uso de anticorpos monoclonais, como etanercept, infliximab e alemtuzumab, também tem sido considerado fator de risco e, mais recentemente, a utilização de ruxolitinib e ibrutinib vem sendo postulada (Guarana; Vidal; Nucci, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da criptococose pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais. O diagnóstico laboratorial baseia-se em achados macroscópicos, microscópicos e histopatológicos.

LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial consiste na microscopia direta por meio de amostras biológicas. A cultura e o isolamento de *Cryptococcus* spp. é o padrão-ouro do diagnóstico. A histopatologia também pode ser utilizada para diagnóstico presuntivo. O exame direto da amostra biológica com tinta da China é rápido e útil em casos de meningite com alta carga infectante. Para todas as formas da doença, a pesquisa de antígeno em soro e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR) é o teste mais sensível e rápido para o diagnóstico precoce da criptococose (Quadro 1).

QUADRO 1 – Métodos diagnósticos laboratoriais da criptococose

MÉTODO DIAGNÓSTICO	OBJETIVO	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
Cultura	Identificar o agente etiológico da criptococose por isolamento, análise morfológica, provas bioquímicas, moleculares e proteômicas.	Sensibilidade em amostras de LCR: 85% a 95% de acordo com expertise técnica, estágio da doença e carga fúngica[a].
Hemocultura		Para todos os indivíduos com criptococose, a presença de *Cryptococcus* em sítio secundário (extraneural ou extrapulmonar) tem valor prognóstico, portanto a análise de distintas amostras biológicas, e não apenas de LCR, deve ser implementada nos serviços de saúde.
Exame micológico	Permitir diagnóstico, presuntivo e/ou confirmatório, de criptococose por análise de diversas amostras biológicas.	Amostras estéreis devem ser mantidas sob temperatura ambiente (25ºC-37ºC) até seu envio ao laboratório. Amostras não estéreis devem ser mantidas sob refrigeração (4ºC-8ºC)
Exame direto (tinta da China)	Proporcionar diagnóstico rápido e presuntivo de criptococose por observação microscópica da amostra biológica.	Sensibilidade em amostra de LCR: 60% a 90%, de acordo com a expertise técnica e da carga fúngica[b]. O exame direto de amostras de sangue apresenta baixa sensibilidade e não deve ser realizado.
Exame imunológico	Permitir diagnóstico rápido de criptococose por detecção de antígeno capsular de *Cryptococcus* spp. em soro, plasma ou LCR.	Exame quantitativo, por titulação do antígeno, tem valor prognóstico.
Análise semiquantitativa de LCR	A contagem de 10 ou mais células de *Cryptococcus* em LCR coletado entre 7 e 14 dias de doença meningea está associada à positividade de cultura de LCR.	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Masur *et al*., 2014.

[b] Jarvis *et al*., 2010; Vidal *et al*., 2018. LCR: líquido cefalorraquidiano.

Os testes para o diagnóstico de criptococose pulmonar devem ser realizados em pessoas com lesão pulmonar suspeita (nódulo ou massa pulmonar periférica, usualmente solitária), sem infecção pelo HIV ou com queixa de dor torácica ou febre. Em imunossuprimidos, com lesão pulmonar a esclarecer, a criptococose deve ser investigada paralelamente às outras infecções.

Com relação à meningite, a tríade clássica de cefaleia, febre e rigidez de nuca não é normalmente observada em PVHA, exceto em fase muito avançada da lesão de SNC. Classicamente, na rotina assistencial, as culturas qualitativas são aplicadas por meio de amostras do líquor no monitoramento da resposta terapêutica e na decisão de finalizar a fase de indução do tratamento da meningite ou da meningoencefalite criptocócica.

As culturas quantitativas constituem método ideal para avaliar a resposta terapêutica, visto que identificam a carga fúngica e a velocidade do *clearance* fúngico. Essa metodologia está disponível apenas em alguns centros de referência do Brasil, não sendo incluída na prática clínica.

Alternativamente, a contagem microscópica e sistemática de mais de 10 leveduras/mL no líquor, na segunda semana de tratamento, identifica 98% dos casos que apresentam culturas positivas (Vidal *et al*., 2012).

Em indivíduos sob uso de corticoide ou quimioterapia, a suspeição da micose deve ser alta frente a um quadro de febre, ou cefaleia, ou, ainda, lesão pulmonar. Em áreas endêmicas de criptococose por *C. gattii,* crianças e adolescentes sem infecção pelo HIV devem ser investigados diante de quadros suspeitos (Martins *et al*., 2011; Alves *et al*., 2016).

O antígeno capsular criptocóccico (CrAg), representado por moléculas de polissacarídeos, é solúvel em diversos fluidos corporais e pode ser detectado em LCR de casos de meningite e soro de indivíduos com ou sem meningite, semanas a meses antes do aparecimento de sintomas da doença. Todas as espécies de *Cryptococcus* spp. possuem antígeno capsular e, desse modo, uma prova positiva indica doença ativa, mas não permite identificar a espécie do agente etiológico. A pesquisa de antígeno capsular era realizada, tradicionalmente, por prova de aglutinação com partículas de látex sensibilizadas com anticorpos contra *Cryptococcus*.

Desde 2017, está disponível no Brasil o teste imunocromatográfico de fluxo lateral de antígeno criptocócico – *cryptococcal antigen lateral flow assay* (CrAg-LFA) –, embora ainda não disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), produzido pela IMMY Diagnostics, dos Estados Unidos da América. O teste é composto de uma fita que é imersa na amostra biológica, sendo qualitativo e quantitativo para antígeno capsular. O teste foi desenvolvido para ser mais barato e mais simples, em relação ao teste de aglutinação, por ser *point of care*, sem necessidade de equipamentos de laboratório ou expertise técnica, o que o torna ideal para regiões com recursos limitados.

Para crianças, os dados de acurácia do teste LFA são limitados, mas estima-se que seu desempenho seja similar ao observado em adultos; portanto as recomendações para adultos podem ser estendidas à população infantil.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a pesquisa de antígeno na rotina dos serviços, em soro, LCR, plasma, sangue total ou plasma, para adultos sem Tarv e contagem de linfócitos T-CD4+ <100 células/µL ou <200 células/µL, seguida de terapia antifúngica preemptiva em casos com resultados positivos, antes da introdução ou da reintrodução da Tarv, a fim de reduzir a evolução da doença (Mckenney *et al*., 2015; Migone *et al*., 2018). O CrAg LFA é particularmente útil em PVHA, nas quais a detecção precoce da criptococose, seguida de terapia antifúngica preemptiva com fluconazol (estratégia *screen and treat)*, reduz a evolução da doença e a mortalidade por meningite (Mfinanga *et al*., 2015; Pac *et al*., 2015). A presença de antigenemia criptocócica sérica, sem hemocultura positiva ou evidência de outra região comprometida pela criptococose, não define disseminação da doença.

A OMS indica, ainda, triagem de criptococose em populações de adultos e adolescentes de regiões onde a prevalência de antigenemia criptocócica é relevante, como no Brasil. O Quadro 1 mostra, de forma consolidada, os métodos laboratoriais da criptococose.

PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Caso isso não seja possível, as amostras deverão ser armazenadas a 4ºC (geladeira), exceto amostras de sangue, que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37ºC.

TIPO DE AMOSTRA BIOLÓGICA

A pesquisa de *Cryptococcus* spp. pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, secreções ganglionares, nasais e oculares, raspado de lesões em pele, fragmentos de tecidos, LCR e sangue.

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA BIOLÓGICA

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do indivíduo (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicamento que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

COLETA, ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE DE AMOSTRA BIOLÓGICA

As seguintes orientações devem ser obedecidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta da amostra deve ser realizada no período da manhã, após cuidadosa higiene bucal, devendo o paciente ser orientado a fazer bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro é coletado após expectoração profunda, evitando-se amostras com saliva. Coletar uma amostra de cada paciente, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.

- **Escovado brônquico:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, devem-se confeccionar, com o material colhido, duas ou mais lâminas com esfregaços, a serem imediatamente fixados em álcool a 95%, e pelo menos uma lâmina sem fixação (seca ao ar).

- **Secreções ganglionares:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado, que puncionará o gânglio com seringa estéril e colocará a amostra em tubo estéril com, aproximadamente, 1 mL de solução salina ou quantidade suficiente para não haver o ressecamento da amostra até a sua análise.

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** a coleta da amostra deve ser realizada com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, colocando-se as crostas e/ou o raspado de mucosa em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois este leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.

- **Fragmentos de tecido:** o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise: micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra.

O material a ser enviado para análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de "boca" larga, contendo solução de formol a 10%.

Atenção: o formol não deve ser adicionado na amostra destinada a exame micológico.

- **Sangue:** para a hemocultura, o sangue deve ser coletado após assepsia da pele, por punção venosa, e colocado diretamente em tubo contendo meio de cultura líquido (10% sangue/meio). Recomendam-se meios empregados no laboratório de micologia, como caldo Sabouraud, ou meios líquidos usados em bacteriologia, como caldo infusão de cérebro-coração (BHI).
- **Líquido-cefalorraquidiano (LCR):** após a assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições do paciente assim o permitirem. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da impossibilidade do processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4ºC.

PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado bronco-alveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível ou armazenadas a 4ºC (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se que sejam tratadas com substâncias mucolíticas, como solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, sangue, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante dez minutos). O sedimento servirá para exame microscópico e/ou isolamento do agente.

O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS), sendo atribuições desta última o monitoramento e o apoio aos laboratórios de referência em nível nacional, regional e local.

EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem, como radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, devem ser avaliados juntamente a outros achados laboratoriais e dados clínicos. Indivíduos imunossuprimidos apresentam pouca resposta inflamatória nos parâmetros liquóricos e podem mostrar dilatações de espaços perivasculares e/ou pseudocistos mucinosos nas imagens. Por outro lado, indivíduos sem aparente imunossupressão costumam apresentar alterações mais significativas nos parâmetros liquóricos e demonstram hidrocefalia e/ou criptococomas nas imagens.

DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da criptococose depende do local acometido. As formas pulmonares podem ser confundidas com tuberculose, outras micoses sistêmicas e tumores. As formas neurológicas têm como principais diagnósticos diferenciais a meningite ou meningoencefalite tuberculosa e tumores cerebrais.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento nas formas graves da criptococose é reduzir a carga fúngica por meio da associação de antifúngicos, principalmente nas duas primeiras semanas, período de maior risco de óbito causado pela micose e suas complicações. O tratamento da criptococose será abordado segundo formas pulmonares, formas neurológicas e outras formas menos frequentes.

FORMAS PULMONARES

Recomenda-se o tratamento das formas pulmonares nos indivíduos que apresentem sintomas respiratórios, doença disseminada ou imunossupressão.

Indivíduos aparentemente imunocompetentes, assintomáticos e que apresentam formas pulmonares localizadas podem ser apenas observados, sem iniciarem o tratamento com o antifúngico. Nessas situações, é necessário realizar seguimento ambulatorial estreito e avaliação criteriosa do risco de disseminação. Excepcionalmente, e a critério médico, pode ser iniciada a terapêutica antifúngica nos casos de criptococose pulmonar, em sintomáticos ou não.

O fluconazol é o medicamento de escolha para o tratamento das formas pulmonares leves e moderadas, na dose de 400 mg/dia, via oral (VO), por um período de 6 a 12 meses. Na indisponibilidade do fluconazol, outros derivados azólicos podem ser utilizados. O Quadro 2 mostra os esquemas terapêuticos indicados para as formas pulmonares leves a moderadas.

Formulação lipídica de anfotericina B (3 mg a 5 mg/kg/dia, endovenosa – EV, a depender da formulação lipídica) combinada com flucitosina (100 mg/kg/dia, por via oral – VO) é o tratamento de escolha para as formas pulmonares graves, similar ao recomendado para as formas neurológicas. No caso de indisponibilidade de formulações lipídicas, a anfotericina B desoxicolato (0,7 mg a 1 mg/kg/dia) deverá ser utilizada combinada com flucitosina (100 mg/kg/dia).

QUADRO 2 – Esquema terapêutico de criptococose pulmonar leve a moderada

ESQUEMAS (VIA ORAL)		DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Primeira escolha	• Fluconazol 400 mg/dia	Pelo menos 6 a 12 meses
Alternativas (sem ordem de prioridade)*	• Itraconazol (200 mg, 2x/dia) • Voriconazol (200 mg, 2x/dia) • Posaconazol comprimidos (300 mg, 2x/dia, durante 1 dia; depois, 300 mg/dia)	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

*Sugestões alternativas aceitáveis no tratamento da forma pulmonar, caso o fluconazol não esteja disponível ou exista contraindicação para seu uso.

O manejo cirúrgico da criptococose pulmonar dependerá das manifestações clínicas, sendo indicado nos casos de obstrução das vias aéreas, hemorragia ativa ou derrame pleural importante em que há necessidade de drenagem torácica. Também deve ser discutida a abordagem cirúrgica no indivíduo com criptococoma pulmonar não responsivo ao tratamento antifúngico ou naqueles com lesões pulmonares volumosas, com vistas a melhorar a resposta ao tratamento antifúngico.

O diagnóstico de nódulo pulmonar criptocócico pode ser incidental, no contexto de excisão diagnóstica. Caso a ressecção do nódulo seja completa, essa abordagem deve ser considerada como medida terapêutica suficiente para a resolução da doença. Contudo deve-se ter especial cuidado em relação à possibilidade de doença disseminada ou condição de imunossupressão do indivíduo. Salienta-se a importância da discussão multidisciplinar no manejo da criptococose pulmonar, particularmente com a equipe de cirurgia torácica, com objetivo de definir a indicação, a oportunidade e a melhor estratégia cirúrgica.

FORMAS NEUROLÓGICAS

O tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica divide-se em três fases: indução, consolidação e manutenção.

Fase de indução

A fase de indução visa ao controle da carga fúngica na criptococose grave. O esquema de primeira escolha para a fase da indução constitui-se em anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) ou complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia) combinada com flucitosina (100 mg/kg/dia) por pelo menos 14 dias. Na indisponibilidade das formulações lipídicas, utiliza-se o esquema clássico de tratamento em PVHA, caracterizado pela associação da anfotericina B desoxicolato (0,7 mg a 1 mg/kg/dia) com a flucitosina. Quando a flucitosina não estiver disponível, doses elevadas de fluconazol (800 mg a 1.200 mg/dia) associado à anfotericina B reduzem a letalidade por essa micose, quando comparadas aos esquemas de monoterapia com anfotericina B desoxicolato.

Hoje, as formulações lipídicas são preferencialmente indicadas em substituição à anfotericina desoxicolato, em função dos diversos e potencialmente graves efeitos colaterais desencadeados por essa última.

O SUS, por meio do Ministério da Saúde, oferece gratuitamente o itraconazol e formulação lipídica de anfotericina B para o tratamento das micoses sistêmicas endêmicas, de implantação e oportunistas, por integrarem o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

É necessário o preenchimento da ficha de solicitação de antifúngicos (Anexo), a comprovação da infecção fúngica em atividade recente, por meio de laudo laboratorial, e o resultado do teste para o diagnóstico do HIV, a serem enviados ao e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

A anfotericina B lipossomal apresenta eficácia micológica similar ou superior e eficácia clínica similar, com menos eventos adversos (infusionais e renais), quando comparada à anfotericina B desoxicolato. A anfotericina B lipossomal é o preparado lipídico preferencial para o tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica, devido à melhor evidência e experiência clínica. O complexo lipídico de anfotericina B é outra alternativa, embora apresente menor evidência disponível e mais reações infusionais, particularmente quando não seguidas as orientações técnicas para seu preparo e sua administração.

O tratamento da meningite ou meningoencefalite em indivíduos TOS fundamenta-se nos princípios do tratamento de PVHA, contudo particularidades desse indivíduo (exemplos: idade, comorbidades e uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos) devem ser consideradas. Nesse contexto, o esquema preferencial para tratamento da meningite ou meningoencefalite em indivíduos TOS consiste na associação de formulações lipídicas de anfotericina B e flucitosina por pelo menos 14 dias.

A duração do tratamento da fase de indução da meningite ou meningoencefalite deve ser ajustada caso a caso, em função da avaliação clínica, liquórica e radiológica no final da segunda semana (Vidal *et al*., 2019). Esquemas superiores a duas semanas devem ser considerados em indivíduos: 1) que persistem com rebaixamento do nível da consciência, apresentam deterioração clínica e/ou mantêm hipertensão intracraniana, preferencialmente sintomática; 2) que apresentam cultura positiva ou elevada probabilidade desse resultado em amostra de líquor obtida após duas semanas de tratamento de indução; e 3) que apresentam lesões focais cerebrais atribuídas à criptococose (exemplos: criptococomas ou pseudocistos mucinosos).

As manifestações laboratoriais e radiológicas podem surgir em ambos os tipos de hospedeiros. Se o indivíduo apresentar meningite ou meningoencefalite sem hidrocefalia nem criptococomas, o tratamento seguirá as diretrizes descritas para PVHA; se apresentar meningite ou meningoencefalite com hidrocefalia, a neurocirurgia deverá ser acionada, requerendo derivação ventricular; e se apresentar lesões focais atribuídas à criptococose, como criptococomas ou pseudocistos mucinosos, a duração da fase de indução (formulação lipídica de anfotericina B combinada com flucitosina ou formulação lipídica de anfotericina B, combinada com doses elevadas de fluconazol, 800 mg a 1.200 mg/dia) deverá ser prolongada por pelo menos seis semanas, com monitoramento clínico, liquórico e radiológico, segundo avaliação caso a caso.

Lesões únicas, volumosas, com edema perilesional, com ou sem efeito de massa, podem ser abordadas cirurgicamente de maneira precoce, com vistas a melhorar a resposta ao tratamento antifúngico. Alternativamente, essa abordagem pode ser avaliada após ausência de melhora ao tratamento farmacológico. O tratamento de indivíduos com múltiplos criptococomas cerebrais pode requerer períodos mais prolongados de tratamento de indução (superiores a seis semanas) e consolidação (superiores a 12 a 18 meses) (Beardsley; Sorrell; Chen, 2019).

Conduta similar pode ser necessária na presença de múltiplos pseudocistos mucinosos. Os corticosteróides, tipicamente evitados no manejo convencional da meningite ou da meningoencefalite criptocócica, podem ser utilizados em casos de criptococomas cerebrais com importante efeito de massa e/ou presença de déficits neurológicos.

Fase de consolidação

A fase de consolidação objetiva manter controlada a multiplicação fúngica e normalizar os parâmetros clínicos e laboratoriais, com vigência do tratamento por, pelo menos, oito semanas. Se, na fase de indução, foram utilizadas anfotericina B e flucitosina; na fase de consolidação, pode ser utilizado o fluconazol 400 mg/dia, VO. E se, na fase de indução, foram utilizados anfotericina B e fluconazol; na fase de consolidação, deve ser utilizado fluconazol 800 mg/dia, VO. Ainda, se após duas semanas da fase de tratamento de indução, o status da cultura for desconhecido, recomenda-se continuar com fluconazol 800 mg/dia até se conhecer o resultado ou completar o tempo mínimo proposto para a consolidação. Quando a cultura for negativa, a dose de fluconazol pode ser diminuída para 400 mg/dia, VO.

Fase de manutenção

Indivíduos imunossuprimidos que tiveram meningite ou meningoencefalite criptocócica apresentam risco de recidiva se não alcançarem um nível adequado de reconstituição ou estabilidade imunológica, segundo a condição de base. O uso de fluconazol 200 mg/dia, VO, tem demonstrado eficácia em prevenir a recorrência da doença criptocócica.

O período recomendado da fase de manutenção é de 12 meses. Pessoas vivendo com HIV/aids e que apresentem estabilidade clínica, uso regular de Tarv, contagem de células T-CD4 igual ou maior a 100 células/mm^3 e carga viral indetectável, por pelo menos três meses, poderão descontinuar o antifúngico. O tratamento de manutenção pode ser reintroduzido caso a contagem de linfócitos T-CD4+ fique abaixo de 100 células/mm^3. O Quadro 3 mostra as recomendações para as formas graves da criptococose.

QUADRO 3 – Recomendações de tratamento antifúngico para criptococose grave (meningite criptocócica; pneumonia criptocócica grave; criptococcemia)*, segundo grupos de risco

ESQUEMA PARA TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE GRAVE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS	DURAÇÃO
INDUÇÃO **Preferencial:** Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia, EV, ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia, EV, associadas a mais flucitosina 100 mg/kg/dia [JV1][JV2], VO. **Alternativas:** i Se anfotericina B lipossomal, complexo lipídico de anfotericina B e flucitosina não disponíveis: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia mais fluconazol 1.200 mg/dia. ii Se contraindicação e/ou indisponibilidade para uso de anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B: flucitosina 100 mg/kg/dia mais fluconazol 1.200 mg/dia. iii Se indisponibilidade de formulação lipídica de anfotericina B + dificuldade para monitoramento laboratorial de toxicidade medicamentosa: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia mais flucitosina 100 mg/kg/dia, durante uma semana, seguidas de fluconazol 1.200 mg/dia, durante pelo menos mais uma semana.	Pelo menos 2 semanas
CONSOLIDAÇÃO Fluconazol 400 mg a 800 mg/dia.	Pelo menos 8 semanas
MANUTENÇÃO Fluconazol 200 mg/dia	Pelo menos 1 ano
ESQUEMA PARA TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE GRAVE EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃO SÓLIDO, TRANSPLANTADOS HEMATOLÓGICOS E DOENÇAS HEMATOLÓGICAS	**DURAÇÃO**
INDUÇÃO **Preferencial:** Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia, EV, associados à flucitosina 100 mg/kg/dia, VO.	Pelo menos 2 semanas
Alternativas: i Se anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B não disponíveis: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia, EV, mais flucitosina 100 mg/kg/dia, VO. ii Se flucitosina não disponível: anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia, EV.	Pelo menos 4 a 6 semanas
CONSOLIDAÇÃO Fluconazol 400 mg a 800 mg/dia.	Pelo menos 8 semanas
MANUTENÇÃO Fluconazol 200 mg a 400 mg/dia.	Pelo menos 6 a 12 meses

continua

conclusão

ESQUEMA PARA INDIVÍDUOS APARENTEMENTE IMUNOCOMPETENTES	DURAÇÃO
INDUÇÃO **Preferencial:** Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia, associadas à flucitosina 100 mg/kg/dia. **Alternativas:** i Se anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B não disponíveis: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia mais flucitosina 100 mg/kg/dia.	Pelo menos 2 semanas
ii Se anfotericina B lipossomal, complexo lipídico de anfotericina B e flucitosina não disponíveis: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia mais fluconazol 1.200 mg/dia.	Pelo menos 4 a 6 semanas
iii **Se flucitosina não disponível:** anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia.	Pelo menos 8 semanas
CONSOLIDAÇÃO Fluconazol 400 mg a 800 mg/dia. iv Se anfotericina B lipossomal, complexo lipídico de anfotericina B e flucitosina não disponíveis: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia.	Pelo menos 6 semanas
MANUTENÇÃO Fluconazol 200 mg/dia.	Pelo menos 6 a 12 meses

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

*Quando disponíveis, solicitar hemoculturas e testes antigênicos no líquor. A criptococose de pele, próstata e olho usualmente representa disseminação hematogênica e deve ser tratada como doença grave, mesmo que a manifestação clínica sugira doença localizada.

O tratamento da Siri associada à meningite criptocócica não está plenamente definido, no entanto corticoides sistêmicos podem ser usados nos casos sintomáticos. O tipo do corticoide, como prednisona ou dexametasona, e a via de administração, como oral ou endovenosa, dependerá da avaliação de cada caso.

Nos casos mais graves, recomenda-se um tempo de tratamento mínimo de um mês. A Tarv não precisa ser descontinuada. A mortalidade aos seis meses após o diagnóstico da Siri associada à meningite criptocócica é similar à dos indivíduos que não apresentam Siri.

ESTRATÉGIA DE TRIAGEM E TRATAMENTO PREEMPTIVO DA INFECÇÃO CRIPTOCÓCICA EM PVHA

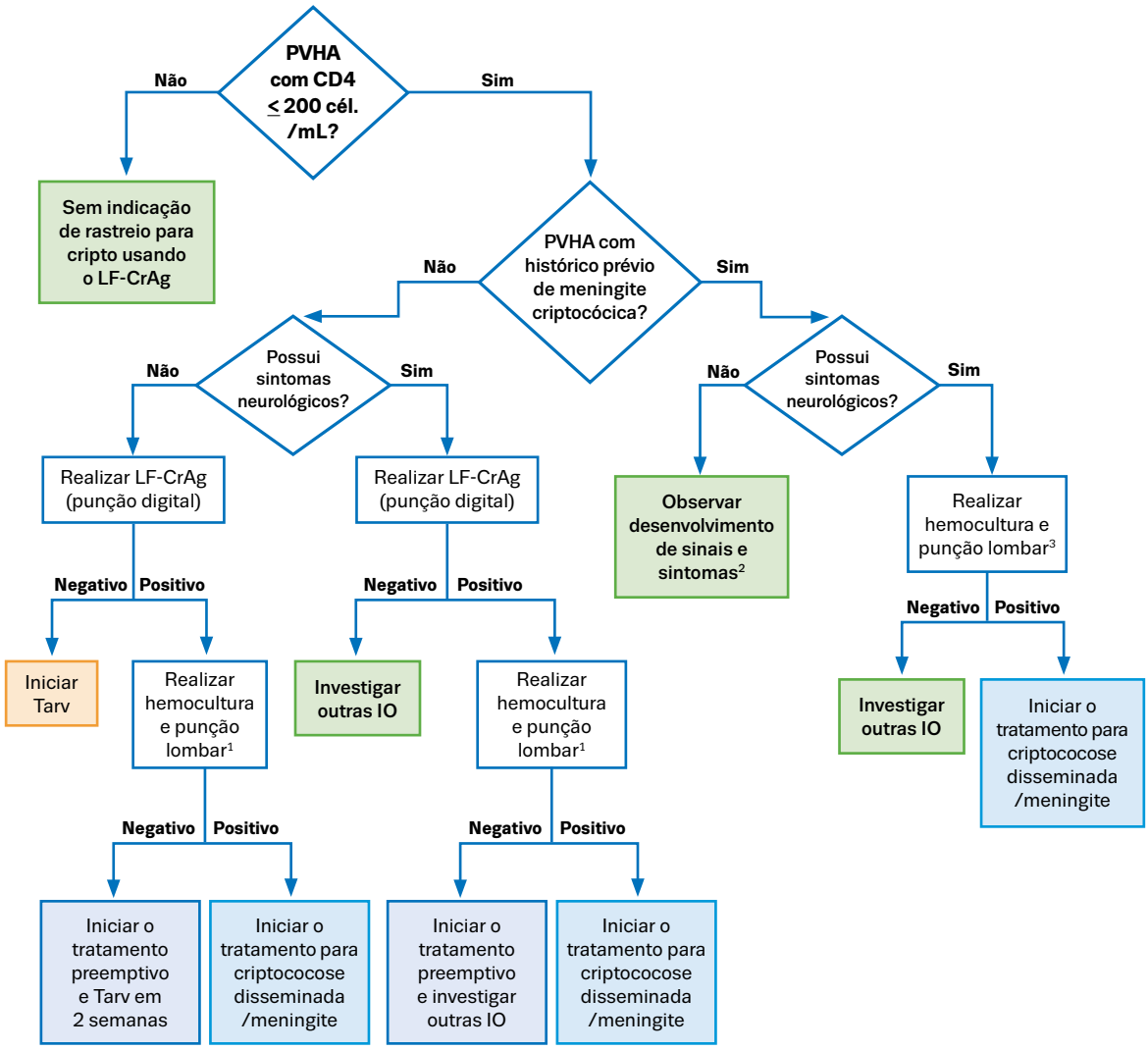
A estratégia de triagem e tratamento preemptivo da infecção criptocócica reduz o número de óbitos e é custo-efetiva (Mfinanga *et al.*, 2015; Rajasingham *et al.*, 2019). Recomenda-se que PVHA, sem uso prévio de terapia ou experimentadas em Tarv, mas sem tratamento efetivo, com contagem de linfócitos T-CD4+ <200 células/µL, sejam submetidas à realização de teste de aglutinação com látex ou LFA em soro.

Indivíduos sem manifestações clínicas de doença criptocócica e teste positivo de antigenemia criptocócica isolada devem ser submetidos à punção lombar, com vistas a excluir a suspeita de meningite criptocócica subclínica. Recomenda-se solicitar hemocultura para fungos, a fim de descartar doença fúngica invasiva.

Também se orienta instituir o tratamento convencional para os casos de meningite criptocócica, incluindo a meningite criptocócica subclínica. Se a doença criptocócica for descartada, o tratamento preemptivo com fluconazol 1.200 mg/dia deve ser instituído por duas semanas, seguido de fluconazol 800 mg/dia, por oito semanas, e posteriormente fluconazol 200 mg/dia, até o indivíduo recuperar a situação imunológica (contagem de linfócitos T-CD4+ maior que 200 células/µL e carga viral do HIV indetectável).

O tratamento antirretroviral pode ser iniciado após as duas primeiras semanas de tratamento antifúngico (WHO, 2018; Govender *et al*., 2019), estratégia restrita às PVHA, já que outras populações de indivíduos imunossuprimidos ainda não foram avaliadas (Figura 1).

FIGURA 1 – Algoritmo para a implementação da estratégia de rastreio e tratamento preemptivo da infecção criptocócica em pessoas vivendo com HIV/aids



Fonte:CGAHV/Dathi/SVSA/MS.

Nota: PVHA – pessoa vivendo com HIV/aids; LF-CrAg – teste rápido para detecção do antígeno criptocócico; IO – infecções oportunistas; Tarv – terapia antirretroviral.

[1] Hemocultura para verificar fungemia e encaminhar líquor para o laboratório para realização de LF-CrAg, exame micológico direto e cultura.

[2] Manter fluconazol até recuperação da imunidade e observar o desenvolvimento de sinais e sintomas. Caso ocorram, realizar punção lombar e encaminhar o líquor para o laboratório. Pessoas com doença criptocócica prévia podem ter resultados positivos de tinta da China e antígeno criptocócico por longos períodos de tempo. Nesses casos, as culturas definem o diagnóstico da recidiva.

[3] Hemocultura para verificar fungemia e encaminhar líquor para o laboratório para realização exame micológico direto e cultura.

[4] Manter fluconazol até recuperação da imunidade.

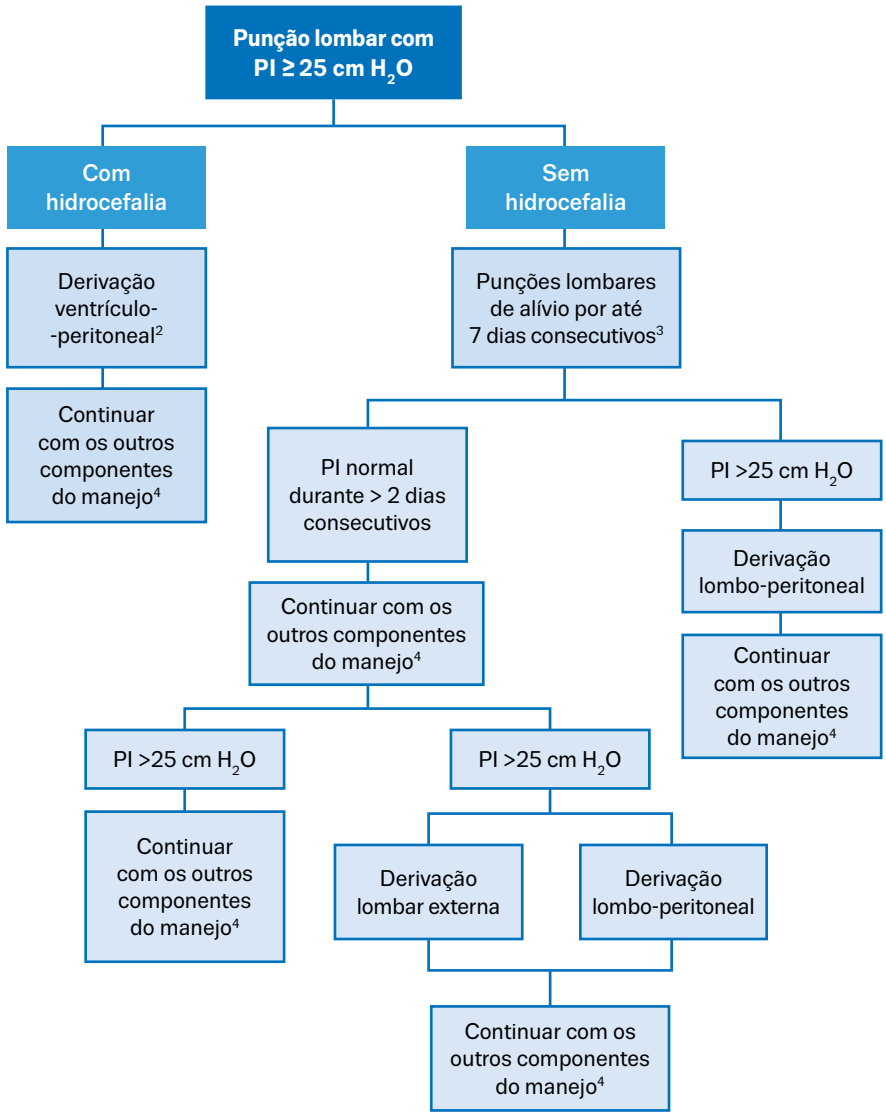
CONTROLE DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Os valores elevados da pressão intracraniana (maiores ou iguais a 25 cm H_2O) associam-se à má resposta terapêutica e à menor sobrevida, principalmente quando persistentes. O controle da hipertensão intracraniana deve ser sistematizado e agressivo.

Recomendam-se as seguintes condutas: 1) aferir sempre a pressão inicial. Se a pressão for maior ou igual a 25 cm H_2O, devem ser retirados entre 20 mL e 30 mL de líquor; 2) se a pressão inicial se mantiver elevada (maior ou igual a 25 cm H_2O) e o indivíduo continuar sintomático, repetir punções de alívio diárias, até que a pressão inicial e as manifestações clínicas sejam controladas por, pelo menos, dois dias consecutivos; 3) quando a pressão se normalizar, repetir as punções, semanalmente, para avaliar a resposta micológica; 4) quando se observar hipertensão intracraniana persistente, após repetidas punções, considerar a realização de neurocirurgia (exemplo: drenagem lombar externa).

A derivação definitiva (exemplo: drenagem lombo-peritoneal) pode ser considerada se as medidas anteriores não foram bem-sucedidas, no entanto o procedimento neurocirúrgico pode ser o primeiro a ser realizado. Recomendam-se as derivações ventriculares quando se observa hidrocefalia, incomum em indivíduos imunossuprimidos. O uso de manitol, acetazolamida e corticosteroides não melhora o prognóstico da meningite ou meningoencefalite criptocócica em PVHA. Essas recomendações podem ser extrapoladas com precaução para outras populações de indivíduos (Figura 2).

FIGURA 2 – Algoritmo de manejo da hipertensão intracraniana em indivíduos com meningite ou meningoencefalite criptocócica (adaptado do Protocolo de Manejo Clínico da Meningite Criptocócica, do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, 2020)



Fonte: adaptado de São Paulo, 2020.

Nota: PI – pressão inicial.

[1] Em algumas situações clínicas (exemplo: coma ou diminuição da acuidade visual atribuídas à hipertensão intracraniana), deve ser discutida abordagem neurocirúrgica precoce (preferencialmente, derivação lombo-peritoneal).

[2] Alternativamente, avaliar derivação ventricular externa.

[3] Drenar 20 mL a 30 mL por punção pela manhã. De acordo com a evolução dos sintomas e dos sinais neurológicos, repetir a drenagem no final do dia.

[4] Terapia antifúngica combinada, terapia hidroeletrolítica, monitoramento micológico e de potenciais toxicidades.

[5] Preferencialmente, avaliar derivação lombo-peritoneal. Alternativas: derivação lombar externa ou punções lombares de alívio. Derivação ventrículo-peritoneal também é possível. O estado clínico do indivíduo sempre deve ser considerado na decisão de realizar procedimentos cirúrgicos.

PREVENÇÃO E MANEJO DAS TOXICIDADES MEDICAMENTOSAS

A anfotericina B desoxicolato apresenta potencial de nefrotoxicidade, alterações hidroeletrolíticas e anemia; a flucitosina, potencial mielotoxicidade e hepatotoxicidade; e o fluconazol, potencial hepatotoxicidade. PVHA em programação de uso de terapia de indução devem receber um pacote mínimo de medidas para a prevenção, o monitoramento e o manejo da toxicidade causada pelos antifúngicos, principalmente pela anfotericina B desoxicolato.

As recomendações de prevenção, monitoramento e manejo da toxicidade causada pelos antifúngicos incluem hidratação e suplementação de eletrólitos durante o tratamento antifúngico e o monitoramento laboratorial com hemograma, transaminases, creatinina, ureia e eletrólitos (potássio e magnésio), pelo menos duas vezes por semana. Essas recomendações devem ser cautelosamente consideradas e monitoradas em indivíduos com outras condições de base e uso de outros medicamentos, a fim de evitar complicações devido à hidratação ou à reposição de eletrólitos.

Correção da dose de fluconazol: recomenda-se a utilização de metade da dose diária de fluconazol em indivíduos com *clearance* de creatinina menor que 50 mL/min e em indivíduos submetidos à hemodiálise (dose depois da hemodiálise). Correção da flucitosina: recomenda-se a utilização de metade da dose diária em indivíduos com *clearance* de creatinina entre 10 mL/min e 50 mL/min, e de um quarto da dose diária em indivíduos com *clearance* de creatinina menor que 10 mL/min ou submetidos à hemodiálise (dose depois da hemodiálise).

Interação medicamentosa: o fluconazol aumenta os níveis séricos dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e sirolimus por meio da inibição do sistema citocromo P450 3A4. Portanto recomenda-se a monitorização dos níveis séricos desses imunossupressores quando o fluconazol é usado. Durante o uso concomitante de anfotericina B desoxicolato e ciclosporina, deve-se realizar o monitoramento rigoroso da creatinina sérica, bem como do nível da ciclosporina, devido ao potencial sinérgico de nefrotoxicidade.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção de estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados epidemiológicos acerca da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Nos estados e municípios onde a criptococose é doença de notificação compulsória, os casos suspeitos devem ser notificados nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem incluir a investigação epidemiológica do caso, diferenciando a doença oportunista da doença primária. No caso de agente patogênico primário, deve-se proceder pela investigação do local provável de transmissão, podendo este compreender o local de residência, trabalho ou lazer. O encaminhamento de material para diagnóstico laboratorial é fundamental para auxiliar o resultado dessa investigação. Esse material deverá ser acompanhado de ficha contendo todas as informações sobre o caso. Em caso de morte, procurar realizar necropsia logo após o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos, para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente. Ressalta-se que o mapeamento das áreas de risco é fundamental para alertar profissionais de saúde da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

No caso de transmissão por meio de contaminação por excretas de aves, sobretudo pombos (*Columba livia*) e galinhas, recomendam-se ações sustentadas pelo conceito de Saúde Única (*One Health*), incentivando-se ações colaborativas entre as Vigilâncias Epidemiológica e Ambiental, além de setores da agricultura.

Ações de Vigilância em Saúde do Trabalhador devem ser preconizadas no caso de granjas e viveiros com grande número de aves em ambiente restrito, instruindo o uso de máscaras de proteção individual adequadas no manejo desses animais e do ambiente, a fim de reduzir o risco de inalação de partículas infectantes. Devem-se também estimular formas alternativas de produção para que seja diminuído ou excluído o risco de transmissão de doenças. Nesses casos, é fundamental a promoção de ações articuladas entre Vigilância Epidemiológica, Vigilância em Saúde Ambiental, Vigilância Sanitária, Vigilância em Saúde do Trabalhador e setores da agricultura, para que medidas, tanto de controle e investigação dos casos quanto de prevenção, sejam efetivas em evitar o adoecimento populacional.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Com relação às medidas preventivas à infecção, até o presente momento, somente existem medidas de caráter educativo. Não existem vacinas para a prevenção da criptococose. O controle da população de pombos é uma das formas mais efetivas para a diminuição do risco à doença, diminuindo a disponibilidade de abrigo, água e alimento. Entretanto, essas medidas devem ser orientadas pelas autoridades competentes. A Vigilância Ambiental deve ser acionada, com o Controle de Zoonoses, em situações em que haja grande proliferação de pombos em áreas urbanas, para remoção e possível controle da população dessas aves.

Outra medida importante é a limpeza dos locais onde existem acúmulos de fezes de aves, cuja higienização e umidificação impedem a dispersão dos fungos por aerossóis. Em granjas com grande número de aves em ambiente restrito, devem-se utilizar máscaras de proteção individual no manejo dos animais e do ambiente, a fim de reduzir o risco de inalação de partículas infectantes.

Em laboratórios, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

Quanto ao tratamento das pessoas enfermas, elas não precisam ficar em isolamento. Em ambientes hospitalares, a limpeza e a desinfecção devem seguir as normas de rotina.

É essencial ensinar a população que não se deve alimentar os pombos em praças e ambientes públicos. As pessoas que adquiriram a criptococose também precisam contribuir, repassando informações a respeito da própria doença e dos riscos de aquisição. Tais medidas de educação em saúde podem ser realizadas mediante visitas domiciliares e palestras na comunidade, abordando a gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

ALVES, G. S. B. *et al*. Molecular typing of environmental Cryptococcus neoformans/C. gattii species complex isolates from Manaus, Amazonas, Brazil. **Mycoses**, v. 59, n. 8, p. 509-515, 2016.

BADDLEY, J. W.; FORREST, G. N.; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clin. Transplant.**, v. 33, n. 9, p. e13543, 2019.

BEARDSLEY, J. W.; SORRELL, T. C.; CHEN, S. C. Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients. **J. Fungi**, v. 5, n. 3, p. 71, 2019.

BOULWARE, D. R. *et al*. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 370, p. 2487-2498, 2014.

GOVENDER, N. P. *et al*. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis, and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update. **South Afr. J. HIV. Med.**, v. 20, n. 1, p. 1030, 2019.

GUARANA, M.; VIDAL, J. E.; NUCCI, M. Cryptococcosis in Patients with Hematologic Diseases. **Curr. Fungal Infection Rep.**, v. 12, n. 4, p. 187-194, 2018.

HERKERT, P. *et al*. Ecoepidemiology of Cryptococcus gattii in developing countries. **J. Fungi**, v. 3, n. 4, p. 62, 2017.

JARVIS, J. N. *et al*. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. **BMC Infect. Dis.**, v. 10, n. 67, p. 1-6, 2010.

KWON-CHUNG, K. J. *et al*. The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **mSphere**, v. 2, n. 1, p. e00357-16, 2017.

MARTINS, L. M. *et al*. Genotypes of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piaui (northeastern Brazil). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 6, p. 725-730, 2011.

MASUR, H. *et al*. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, v. 58, n. 9, p. 1308-1311, 2014.

MCKENNEY, J. *et al*. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. **Clin. Infect. Dis.**, v. 60, n. 6, p. 959-965, 2015.

MFINANGA, S. *et al*. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9983, p. 2173-2182, 2015.

MIGONE, C. *et al*. Updating guidance for preventing and treating cryptococcal disease: how evidence and decisions interface. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 11, p. ED000130, 2018.

PAC, L. *et al*. Implementation and operational research: integrated pre-antiretroviral therapy screening and treatment for tuberculosis and cryptococcal antigenemia. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 68, n. 5, p. e69-e76, 2015.

PERFECT, J. R. *et al*. Clinical Practice Guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50, p. 291-322, 2010.

RAJASINGHAM, R. *et al*. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. **J. Clin. Microbiol.**, v. 57, n. 1, p. e01238-18, 2019.

SÃO PAULO (Estado). Instituto de Infectologia Emílio Ribas. **Protocolo de manejo clínico da meningite criptocócica**. São Paulo: IIER, 2020. Documento disponível na Intranet do IIER.

VIDAL, J. E. *et al*. Criptococosis. *In*: RIERA, F. *et al*. (ed.). **Infecciones fúngicas sistémicas**: manual práctico. Córdoba, Argentina: Asociación Panamericana de Infectología, 2019. cap. 7.

VIDAL, J. E. *et al*. Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay in serum, cerebrospinal fluid, whole blood, and urine in HIV-infected patients with culture-proven cryptococcal meningitis admitted at a Brazilian referral center. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 60, p. e1, 2018.

VIDAL, J. E. *et al*. Role of quantitative CSF microscopy to predict culture status and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis in a Brazilian cohort. Diagn. **Microbiol. Infect. Dis.**, v. 73, n. 1, p. 68-73, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: https://www.who.int/hiv/pub/toolkits/cryptococcal-disease-policy/en/. Acesso em: 3 maio 2021.

ESPOROTRICOSE

CID-10: B42

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

DESCRIÇÃO

A esporotricose é a micose de implantação ou subcutânea mais prevalente e globalmente distribuída, causada por fungos do gênero *Sporothrix*. A esporotricose humana é de evolução subaguda ou crônica, geralmente benigna e restrita à pele e aos vasos linfáticos adjacentes, causando úlceras, nódulos e abscessos.Ressalte-se que a esporotricose de transmissão felina (ETF), causada por *Sporothrix brasiliensis*, além de formas cutâneas e linfocutâneas, também apresenta, com frequência, manifestações oculares e imunorreativas em humanos. Há cerca de 20 anos, vem aumentando sua frequência em diversos estados do Brasil, com epicentro no estado do Rio de Janeiro. Isso decorre da transmissão zoonótica pela espécie emergente *S. brasiliensis*, acarretando a mudança de padrão epidemiológico e um grande desafio para a saúde pública no País.

SINONÍMIA

Apresenta diferentes sinonímias, sendo as mais conhecidas “doença do jardineiro”, “doença da roseira” e “doença do gato”.

AGENTE ETIOLÓGICO

As espécies do fungo mais prevalentes no Brasil são *Sporothrix brasiliensis* e *S. schenckii*; porém outras espécies também são descritas, como *S.globosa*, frequente em países asiáticos, e agentes esporádicos como *S. pallida*, *S. luriei*, *S. mexicana* e *S. chilensis*.

RESERVATÓRIO

As espécies do fungo causadoras da esporotricose estão distribuídas amplamente no solo rico em matéria vegetal, sob determinadas condições de temperatura e umidade, o que favorece a sua persistência e dificulta o seu controle.

FONTE DE INFECÇÃO

A infecção ocorre, principalmente, pela implantação traumática do fungo através da pele ou mucosa, decorrente de acidentes com espinhos, palha ou lascas de madeira; contato com vegetais em decomposição (transmissão sapronótica). Menos frequentemente, *S. schenckii* também pode ser transmitido por traumas relacionados a alguns animais, sendo o gato o mais comum (transmissão zoonótica). Entretanto, *S.brasiliensis* é prevalente hoje no Brasil, constituindo uma epizootia em expansão, podendo acometer o ser humano, cães e gatos, sendo esse último o seu principal transmissor.

MODO DE TRANSMISSÃO

Geralmente, adquire-se a infecção pela implantação, traumática ou não, do fungo na pele ou mucosa e, raramente, por inalação. Ressalta-se que não há transmissão inter-humana. Na atualidade, os gatos são uma importante fonte de infecção, podendo transmitir a esporotricose por arranhadura, mordedura e contato com secreções de lesões cutâneo-mucosas e respiratórias durante episódios de tosse e espirro. Recentemente, casos de ETF transmitidas por procedimentos de tatuagem foram descritos (Rossow *et al.*, 2020).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação varia segundo o modo de transmissão – sapronótica ou zoonótica –, de modo que a primeira pode variar de uma semana a meses. Na ETF, a alta carga infectante geralmente determina períodos de incubação mais curtos – de uma a duas semanas.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. Não há evidências se a infecção e a doença conferem imunidade ao indivíduo exposto aos agentes da esporotricose humana.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da esporotricose podem ser divididas em duas categorias principais: cutâneas e extracutâneas, sendo variáveis e relacionadas ao estado imune do hospedeiro, à quantidade e à profundidade do inóculo fúngico e à patogenicidade e à termotolerância do isolado.

FORMAS CUTÂNEAS

- **Linfocutânea:** apresentação clínica mais comum (cerca de 60% a 70% dos casos), na qual se desenvolvem lesões geralmente em locais sujeitos a trauma, como as extremidades superiores, inferiores ou face, com o surgimento de úlceras e nódulos próximos à lesão primária, em distribuição linfática. Por se tratar da forma mais típica da doença, o diagnóstico clínico é considerado mais fácil, apesar de não ser patognomônico.
- **Cutânea fixa:** segunda forma mais comum (aproximadamente 25% dos casos). É caracterizada por uma lesão localizada no ponto de inoculação, sem envolvimento linfático, em menor extensão e sem acometimento de órgãos internos.
- **Cutânea disseminada:** corresponde a menos de 5% dos casos e é caracterizada pela presença não contígua de múltiplas lesões na pele (pápulas, úlceras, gomas e nódulos), seja por inóculos traumáticos multifocais, seja por disseminação hematogênica a partir do local da inoculação. Nesse último caso, indivíduos com aids, etilistas e usuários de imunossupressores são os principais acometidos, como uma apresentação oportunística. Nos hospedeiros imunocompetentes, a apresentação com várias lesões cutâneas está vinculada à transmissão zoonótica felina, devido às múltiplas e repetidas inoculações durante o contato dos indivíduos com animais doentes. Quando um mesmo indivíduo apresenta lesões fixas e linfocutâneas em múltiplos segmentos, o caso costuma ser classificado como forma cutânea disseminada.

FORMAS EXTRACUTÂNEAS

São formas de difícil diagnóstico e correspondem a menos de 2% dos casos. A esporotricose pode afetar outros órgãos, seja por disseminação do agente por contiguidade ou por doença sistêmica com disseminação hematogênica, ocasionando febre e comprometimento geral. Diversas condições predisponentes do indivíduo levam a esse tipo de apresentação, como etilismo, diabetes mellitus, uso de imunossupressores sistêmicos, doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc) e aids. Os sítios de acometimento são diversos, e as manifestações clínicas inerentes aos órgãos e aos sistemas envolvidos (Bonifaz; Tirado-Sanchez, 2017).

- **Mucosas:** pode haver lesões na boca, no nariz, na faringe e na laringe, seja por via direta ou hematogênica. Essas formas são por vezes consideradas variantes da forma cutânea ou, em outros estudos, lesões disseminadas/extracutâneas. As formas oculares, por sua relevância, são descritas à parte.
- **Oculares:** embora o envolvimento do globo ocular e seus anexos tenha sido pouco relatado, o número de casos vem aumentando devido à crescente transmissão zoonótica por *S. brasiliensis*. O acometimento oftálmico pode ocorrer em qualquer estrutura ocular, estando ou não associado a trauma ocular, sendo menos frequente a autoinoculação após disseminação hematogênica. A maioria dos casos de esporotricose ocular por *S. brasiliensis* ocorre por contato direto de anexos oculares externos, com secreções cutâneo-mucosas ou respiratórias de gatos doentes. Geralmente, a lesão inicia-se após infecção da conjuntiva, da córnea ou da pálpebra. A manifestação clínica mais frequente é a conjuntivite granulomatosa; no entanto, um amplo espectro de manifestações oculares tem sido descrito, como dacriocistite, ceratite, uveíte e retinite granulomatosas, esclerite, coroidite, endoftalmite e síndrome óculo-glandular de Parinaud. Em casos raros, a infecção pode levar à cegueira total e à enucleação ocular devido às sequelas de coroidite e endoftalmite, principalmente decorrentes de disseminação hematogênica. Estes últimos são mais frequentes em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).
- **Osteoarticulares:** depois da pele, os ossos e as articulações são os locais de maior acometimento, que pode ser secundário à disseminação sistêmica ou ao implante direto do agente. Os locais afetados incluem: tíbia, ossos das mãos, rádio, ulna e ossos do crânio, com as articulações das mãos, do punho, do cotovelo, do tornozelo e do joelho. Os principais achados clínicos são os de osteomielite, acompanhada ou não de artrite. As lesões são dolorosas, com eritema localizado e edema. Os achados radiológicos são similares aos da osteomielite bacteriana e incluem imagens líticas, erosão óssea, osteopenia e reação periosteal.
- **Pulmonares:** trata-se de uma manifestação rara, embora possa ser subdiagnosticada, sendo mais frequentemente adquirida como infecção primária pela inalação de conídios do fungo por indivíduos que vivem em zonas endêmicas. Pode apresentar quadro clínico de evolução aguda ou crônica, sendo esta a mais observada geralmente em pessoas com Dpoc e/ou alcoolismo. No contexto de doença disseminada, pode haver comprometimento pulmonar, como nos indivíduos com aids. Entretanto, nesses casos, pela potencial concomitância com outras infecções, o quadro pulmonar pode passar despercebido e ser diagnosticado por isolamento do fungo a partir de escarro, ou por imagem pulmonar com infiltrado inespecífico. Ainda, pode haver apenas colonização de vias aéreas, sem lesões pulmonares diagnosticadas. As manifestações clínicas são semelhantes a outras infecções pulmonares, como tuberculose ou outras micoses pulmonares e sarcoidose, com tosse produtiva persistente, febre, calafrios, suores noturnos, mal-estar e perda de peso. Alguns indivíduos

são oligossintomáticos, apresentando doença limitada no pulmão, incluindo lesões cavitárias. Os aspectos radiológicos compreendem áreas de condensação, cavitações e opacidades de padrão miliar.

- **Neurológicas:** o sistema nervoso central é afetado, geralmente, após disseminação sistêmica da esporotricose, o que pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes ou não. Na esporotricose zoonótica associada à aids, o sistema nervoso costuma ser acometido em até 14% dos indivíduos. As principais apresentações incluem meningoencefalite crônica, associada ou não a hidrocefalia, geralmente confundida com tuberculose meníngea e abscesso cerebral. As principais manifestações clínicas incluem cefaléia refratária, crises convulsivas, sinais neurológicos focais, ataxia e confusão mental.
- **Outras localizações/sepse:** potencialmente, qualquer órgão pode ser envolvido. Já houve casos de isolamento do fungo a partir de linfonodos, medula óssea, sangue e urina, por exemplo.

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS

Além das formas clínicas da doença, alguns indivíduos podem apresentar manifestações clínicas de natureza imunoalérgica em pele e articulações, resultantes de hipersensibilidade a antígenos fúngicos circulantes. Na esporotricose zoonótica, já foram relatados até 13,5% de indivíduos com formas imunoalérgicas, incluindo *rash* cutâneo, erupções máculo-papulares, eritema nodoso, eritema multiforme, artrite reativa e mialgia, entre outras (Barros; Paes; Schubach, 2011).

Essas reações de hipersensibilidade observadas na esporotricose parecem ser do tipo IV (hipersensibilidade tardia). Os indivíduos podem apresentar febre, mal-estar, cefaléia, astenia, mialgia, poliartralgia, queda do estado geral, fácies de doença aguda, entre outras manifestações gerais. As reações de hipersensibilidade atribuídas à esporotricose descritas até o momento incluem eritema nodoso (Gutierrez-Galhardo *et al*., 2002), eritema multiforme (Gutierrez-Galhardo *et al*., 2005), síndrome de Sweet (Freitas *et al*., 2012) e artrite reativa (Orofino-Costa *et al*., 2010).

COMPLICAÇÕES

Como em outras micoses endêmicas, a esporotricose em indivíduos imunodeprimidos pode ser mais grave, exigindo longos períodos de tratamento. A diminuição das respostas imune e inflamatória resulta em alta carga fúngica e maior morbidade e letalidade. Os principais fatores de risco para esporotricose em imunodeprimidos incluem a infecção pelo HIV, alcoolismo, diabetes, uso de corticosteróides e de imunobiológicos, entre outros. PVHA, com baixos níveis de CD4+ e alta carga viral, apresentam, com maior frequência, lesões cutâneas disseminadas, meningoencefalite, pneumonia, endoftalmite e fungemia, além de 30% de taxa de mortalidade (Freitas *et al*., 2014, 2015; Paixão *et al*., 2015, Queiroz-Telles; Bucheri; Benard, 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esporotricose humana pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais. O diagnóstico laboratorial baseia-se em achados macroscópicos, microscópicos e histopatológicos. As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implementadas em todas as áreas com registro de transmissão ou risco de transmissão (Figura 1). Importante ressaltar que em casos de ETF, a utilização criteriosa do nível de evidência diagnóstica de doença provável pode reduzir a morbidade e o tempo de tratamento da esporotricose humana.

FIGURA 1 – Fluxograma de atendimento dos casos de esporotricose humana

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Nota: ACS: agente comunitário de saúde; UBS: Unidade Básica de Saúde; Sisreg: Sistema Nacional de Regulação; Lacen: Laboratório Central de Saúde Pública.

CLÍNICO

A esporotricose humana é de evolução subaguda ou crônica, geralmente benigna e restrita à pele e aos vasos linfáticos adjacentes, causando úlceras, nódulos e abscessos, de acordo com as manifestações clínicas supracitadas. Menos frequentemente, as membranas mucosas, os ossos, as articulações, os olhos e anexos podem ser acometidos; e, mais raramente, os pulmões, o sistema nervoso central e outros órgãos.

LABORATORIAL

O exame micológico direto pode ser auxiliar, mas tem pouca sensibilidade. O isolamento em cultivo é o padrão-ouro para o diagnóstico da esporotricose humana e pode ser obtido a partir de exsudatos de lesões, aspirados de abscessos, fragmentos de tecido, líquido sinovial, swabs de conjuntiva ocular, líquor e secreções respiratórias, nos casos de formas extracutâneas (Quadro 1). As amostras devem ser semeadas em ágar Sabouraud com antibióticos, e/ou em Mycosel, e incubadas à temperatura ambiente. As colônias têm crescimento rápido e aparecem, em média, em cinco a oito dias, mas necessitam ser observadas por até 30 dias antes de serem descartadas como negativas. Para demonstração do dimorfismo, as colônias filamentosas devem ser semeadas em ágar sangue ou *brain heart infusion* (BHI) e incubadas a 37ºC. O diagnóstico imunológico ou os métodos moleculares, embora validados, não estão comercialmente disponíveis, sendo apenas realizados por instituições de pesquisa ou por produção própria (*"in house"*).

HISTOPATOLÓGICO

Os achados histológicos não são patognomônicos para esporotricose. Geralmente é visto um infiltrado granulomatoso e supurativo, consistindo em microabscessos de células polimorfonucleares, às vezes com granulomas tuberculoides e alguns histiócitos. A observação de células leveduriformes do agente, arredondadas, ovaladas, alongadas ou em forma de "charuto ou navete" pode ser obtida em 20% a 30% dos casos, com uso de colorações como impregnação argêntica de Gomori-Grocott (GMS) e o ácido periódico de Schiff (PAS) (Quadro 1). Os "corpos asteroides", quando presentes, podem auxiliar no diagnóstico da micose, mas são raramente observados (Arenas *et al.*, 2018).

QUADRO 1 – Níveis de evidência para o diagnóstico da esporotricose humana

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLÓGICA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Possível	1	2	Ausente.
Provável	1	2	A. Exame micológico direto e/ou histopatológico com elementos fúngicos sugestivos de *Sporothrix* sp.[a]. B. Nos casos de ETF, valorizar dados sobre diagnóstico microbiológico provado realizado por veterinário ou laboratório veterinário, assim como a ocorrência de outros casos felinos no local, informações do Centro de Controle de Zoonoses, entre outras[b].
Provada	1	2	Cultura positiva para *Sporothrix* sp., com ou sem identificação molecular.

continua

conclusão

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLÓGICA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Descartada	1	2	Cultura negativa[c] para *Sporothrix* sp., e/ou diagnóstico microbiológico, e/ou histopatológico comprovado de outra doença.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

1 – Parâmetros epidemiológicos: história prévia de trauma com plantas ou subprodutos vegetais, solo ou trauma com gatos, doentes ou não.

2 – Parâmetros clínicos: manifestações clínicas das formas cutâneas, mucosas ou extracutâneas da esporotricose.

[a] Presença de células leveduriformes arrendondadas, ovaladas, alongadas ou em forma de "charuto ou navete". Presença de corpos asteroides.

[b] Exame citopatólogico ou histológico com grande quantidade de elementos fúngicos sugestivos de esporotricose, com ou sem cultura positiva.

[c] A cultura negativa, isoladamente, não descarta o diagnóstico (pode haver contaminação por fungos não patogênicos e bactérias e limitação de sensibilidade do método).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como outras micoses endêmicas, a esporotricose deve ser diferenciada de enfermidades de natureza infecciosa e não infecciosa e, sempre que possível, ser comprovada por métodos microbiológicos e ou histopatológicos (Quadro 2).

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial da esporotricose humana

CAUSAS INFECCIOSAS	
Viroses	Herpes-zóster; herpes-zóster oftálmico.
Bacterioses	Ectima, impetigo, celulite, tuberculose[a], hanseníase, nocardiose, actinomicetoma, botriomicose, sífilis terciária, bouba, micobacterioses[b], tularemia, antraz, doença da arranhadura do gato (bartonelose) etc.
Micoses	• **Cutâneas:** dermatofitose granulomatosa (granuloma de Majocchi), candidíase granulomatosa. • **Implantação (subcutâneas):** cromoblastomicose, micetomas, feo-hifomicoses. • **Sistêmicas:** paracoccidioidomicose, histoplasmose, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose, talaromicose (*Penicillium marneffei*), emergomicose etc.
Protozooses	Leishmaniose, rinosporidiose.
Helmintoses	Filariose (elefantíase), larva *migrans* cutânea.
DOENÇAS NÃO INFECCIOSAS	
Neoplasias[c], micose fungoide (linfoma cutâneo de células T), doença de Bowen, lúpus eritematoso, psoríase, sarcoidose, pé musgoso, podoconiose etc.	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] Tuberculose cutânea com formas cutâneas da esporotricose e tuberculose pulmonar e do sistema nervoso central, com as formas extracutâneas.

[b] Outras micobactérias como *Mycobacterium marinum, M. avium intracellulare, M. kansasii, M. fortuitum, M. favescens, M. haemophilum, M. abscessus* etc.

[c] Principalmente carcinoma de células escamosas.

TRATAMENTO

O tratamento da esporotricose consiste na administração de antifúngicos, tais como o itraconazol, a terbinafina, a solução de iodeto de potássio, o posaconazol e formulações de anfotericina B (Quadro 3), além de medidas adjuvantes não farmacológicas, como crioterapia e calor local.

A maioria das formas clínicas da esporotricose apresenta boa resposta ao itraconazol, sendo este o fármaco de escolha, na dose de 200 mg/dia. Recomenda-se que seja ingerido, preferencialmente, em uma única tomada, após o almoço, com suco cítrico para melhor absorção do fármaco. Preparações manipuladas de itraconazol não são recomendadas para humanos, por imprevisibilidade de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Outras opções terapêuticas incluem a terfinafina, a solução saturada de iodeto de potássio, o posaconazol e as diferentes formulações de anfotericina B para casos graves e disseminados (Quadro 3). O itraconazol, o iodeto de potássio e as formulações lipídicas de anfotericina B constam da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename* (2020). Embora alguns artigos relatem menor sensibilidade ou até resistência in vitro de *S. brasiliensis* aos antifúngicos empregados no tratamento da esporotricose humana, esse fato não tem sido observado na clínica. Devem-se evitar alimentos alcalinos, como laticínios, e medicamentos antiácidos, como inibidores de bomba de prótons e antagonistas dos receptores de histamina H2.

Para o tratamento humano, as cápsulas não devem ser abertas (Kauffman *et al*., 2007; Thompson *et al*., 2021). Excepcionalmente, para crianças e adultos que não conseguem deglutir cápsulas de itraconazol, estas podem ser abertas e misturadas a sucos cítricos (Queiroz-Telles *et al.*, 2022). Como os demais derivados triazólicos, o itraconazol apresenta diversas interações medicamentosas, com várias classes de medicamentos, que devem ser cuidadosamente avaliadas antes do início do tratamento (Quadro 4). Efeitos adversos comuns incluem cefaléia, epigastralgia e diarreia, geralmente autolimitados e bem tolerados.

QUADRO 3 – Tratamento da esporotricose

MEDICAMENTO	DOSE	VIA	FREQUÊNCIA	TEMPO DE TRATAMENTO
Itraconazol[a,b]	**Adultos:** 200 mg/dia **Crianças:** 5 mg a 10 mg/kg/dia	Oral	1x/dia (após refeição)	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Terbinafina	**Adultos:** 500 mg/dia **Crianças:** <20 kg: 62,5 mg 20 kg a 40 kg: 125 mg >40 kg: 250 mg	Oral	1x/dia	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Solução saturada de iodeto de potássio **• Manipular 50 g de iodeto de potássio em 35 mL de água destilada (com uso de conta-gotas)**	**Início:** 5 gotas, aumentando 1 gota/dia (ambas as tomadas) até atingir: **Adultos:** 20 a 25 gotas, 2x/dia **Crianças:** • < 20 kg: 10 gotas • 20 kg a 40 kg: 15 gotas • > 40 kg: 20 a 25 gotas	Oral	2x/dia (após refeições, com suco ou leite). Não tomar puro.	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Posaconazol	400 mg (10 mL da solução oral)	Oral	2x/dia (após refeição)	Terapia de resgate para casos refratários graves.
Anfotericina B[c]	• Complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg/dia • Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg/dia[d]	Intravenosa	1x/dia	Até resposta clínica (em torno de 10 a 14 dias); substituir por itraconazol assim que possível.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] O acesso ao itraconazol 100 mg é garantido via Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf), especificamente para micoses endêmicas.

[b] Em casos especiais, de adultos ou crianças que não consigam deglutir o itraconazol em cápsulas, estas podem ser abertas e dissolvidas em sucos cítricos ou xarope para realização do tratamento.

[c] As formulações lipídicas de anfotericina B deverão ser solicitadas ao Ministério da Saúde pelo serviço de atendimento aos casos graves (disseminados). O atendimento a essa solicitação ocorrerá por meio do preenchimento da Ficha de Solicitação de Medicamentos Antifúngicos para Pacientes com Micoses Sistêmicas Endêmicas do Ministério da Saúde (Anexo) e, ainda, de dois laudos encaminhados em cópia: infecção fúngica em atividade recente e sorologia anti-HIV.

[d] A anfotericina B lipossomal está indicada em situações de indisponibilidade do complexo lipídico de anfotericina B no estoque estratégico do Ministério da Saúde ou nos casos com comprometimento de sistema nervoso central. Nesse caso, a dose é de 5 mg/kg/dia. Na ausência das formulações lipídicas, a anfotericina B desoxicolato deverá ser utilizada na dose de 1 mg/kg/dia, dose máxima de 50 mg/dia.

QUADRO 4 – Principais interações medicamentosas com o itraconazol

MEDICAMENTO	EFEITO DA INTERAÇÃO COM O ITRACONAZOL
Amitriptilina	Aumenta o intervalo QT[a]; evitar associação
Varfarina	Aumenta níveis de varfarina; evitar associação
Bloqueador de canal de cálcio	Aumenta níveis de bloqueador de canal de cálcio
Antiácidos, sucralfato, antagonistas dos receptores de histamina H2	Diminuem a absorção do itraconazol
Inibidores de bomba de prótons	Diminuem a absorção do itraconazol
Carbamazepina	Aumenta níveis de carbamazepina e diminui níveis de itraconazol
Fenitoína	Diminui níveis de itraconazol
Sinvastatina e atorvastatina	Aumentam níveis da estatina, com risco de rabdomiólise
Antirretrovirais[b]	Diminuem nível sérico de itraconazol

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[a] O aumento do intervalo QT ocorre quando o coração demora mais que o normal para recarregar entre os batimentos, resultado de um ritmo cardíaco anormal e potencialmente fatal.

[b] Principalmente efavirenz, ritonavir e darunavir.

A terbinafina é indicada para as formas cutâneas de esporotricose, em pacientes refratários ou intolerantes ao itraconazol, tendo menor potencial de interação medicamentosa por não ser metabolizada pela via do citocromo P450. Pode ocasionar, como efeitos adversos, dor de cabeça, alteração do paladar, desconforto gastrointestinal, neutropenia e erupção cutânea. A terbinafina tem sido utilizada com sucesso, nas formas leves a moderadas, na dose de 500 mg/dia; possui o mesmo nível de segurança da anfotericina B, com a vantagem de possibilitar o tratamento domiciliar (Pilmis *et al.*, 2015). Embora seja considerada como categoria B para uso em gestantes e seja excretada no leite, trabalhos têm mostrado sua eficácia e segurança no tratamento de gestantes com formas leves a moderadas (Francesconi *et al.*, 2009; Pilmis *et al.*, 2015). A solução saturada de iodeto de potássio deve ser elaborada em farmácia de manipulação, sendo indicada para formas localizadas, em indivíduos imunocompetentes, e também para formas de hipersensibilidade, como eritema nodoso e artrite reativa, devido à sua ação imunomoduladora. Os principais efeitos adversos são: gosto metálico, náusea, diarreia e erupção acneiforme. O uso prolongado pode acarretar sintomas de iodismo (acentuado gosto metálico e queimação na boca, sialorréia, sensibilidade nos dentes e nas gengivas, e cefaleia) ou toxicidade pelo potássio (arritmias, fraqueza, confusão mental, parestesia em mãos). É contraindicada para pacientes com disfunção tireoidiana, alergia a iodo, insuficiência renal crônica ou usuários de diurético poupador de potássio, além de gestantes e nutrizes (risco categoria D) (Orofino-Costa *et al.*, 2017; Sterling; Heymann, 2000).

O posaconazol, também um derivado triazólico, por ter mostrado eficácia no tratamento da esporotricose, constitui uma alternativa terapêutica, embora ainda não esteja disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

A anfotericina B é indicada em casos graves de esporotricose, nas formas extracutâneas ou cutâneas disseminadas, principalmente em pacientes imunossuprimidos, preferencialmente em suas formulações lipídicas (complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal).

É administrada por infusão intravenosa, diária e mantida até a melhora clínica, passando então para o tratamento oral, que permitirá a desospitalização. As apresentações lipídicas (em complexo lipídico e lipossomal) apresentam menor potencial de efeitos adversos (Bennett, 2001; Kauffman *et al.*, 2007), comparadas com a anfotericina B desoxicolato, que pode ocasionar hipocalemia, além de cardiotoxicidade e nefrotoxicidade importantes.

A duração do tratamento é em média de três meses, podendo ser reduzida ou prolongada conforme a resposta clínica e a situação imunológica do indivíduo (Figura 1). Em geral, recomenda-se que o tratamento seja mantido por até um mês após a cura clínica das lesões das formas cutâneas de esporotricose, entendida como reepitelização, com ausência de crostas e resolução do eritema e da infiltração iniciais. Em pacientes imunossuprimidos, é recomendada a profilaxia secundária até a resolução da imunodeficiência, ou o prolongamento do tratamento após a cura clínica. O tratamento de gestantes com esporotricose deve ser individualizado, priorizando-se aplicação de calor local ou criocirurgia com nitrogênio líquido em jato, de acordo com o estado imunológico da paciente e a severidade da doença.

Quanto às reações de hipersensibilidade, é necessário sempre investigar outras possíveis causas, como salicilatos e outros antipiréticos, brometos, iodetos, contraceptivos orais, penicilinas, sulfonamidas, codeína, clorpropamida e sulfonilureias. Neoplasias ocultas ou outras doenças infecciosas também podem ser causas. Caso haja sintomas/sinais importantes, como febre, artralgias e quadro cutâneo exuberante, deve-se considerar o uso de prednisona oral (0,5 mg/kg/dia) em esquema de redução gradual de dose a cada cinco a sete dias, com retirada total em 20 a 30 dias. Caso o iodeto de potássio tenha sido o tratamento utilizado para esporotricose, pode ser útil também para eritema nodoso. A artralgia/artrite reativa costuma responder bem aos anti-inflamatórios não hormonais, em curso de cinco a dez dias.

O SUS, por meio do Ministério da Saúde, oferece gratuitamente o itraconazol, o complexo lipídico de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal (esse último apenas para casos em que há comprometimento do sistema nervoso central) para o tratamento da esporotricose humana. Para tanto, é necessário o preenchimento da ficha de solicitação para tratamento dos pacientes com micoses sistêmicas endêmicas (Anexo), a comprovação da infecção fúngica recente, por meio de laudo laboratorial, e o resultado do teste para o diagnóstico do HIV (como ELISA, imunofluorescência indireta, imunoblot ou *western blot*), a serem enviados ao e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção dos estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados acerca da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Os casos suspeitos devem ser notificados, nos estados e nos municípios onde a esporotricose humana é doença de notificação compulsória, nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

Para a vigilância da esporotricose, recomendam-se ações sustentadas pelo conceito de Saúde Única (*One Health*), o qual estabelece que problemas de saúde decorrem da interconexão complexa de sistemas sociais e biológicos entre a saúde humana, animal e ambiental, requerendo abordagens multidisciplinares e interdisciplinares (Rossow *et al.*, 2020).

A esporotricose tem demonstrado ser uma doença relacionada aos hábitos e aos estilos de vida. Os felinos, especialmente gatos, têm se destacado como o principal agente transmissor do fungo no homem, em função de coabitarem com seres humanos e não terem residência fixa ou tutor responsável e, ao mesmo tempo, terem livre circulação na vizinhança ou na comunidade (Barros, 2001). Os felinos infectados caracterizam-se, na sua maioria, como machos, de média faixa etária de 24 meses, não castrados e de livre acesso à rua, principalmente gatos errantes, ou seja, sem tutor responsável (Larsson, 2011). A população sob risco vive em locais com determinadas condições ambientais desfavoráveis, como pavimentação incompleta e casas com quintais onde há presença do felino sem assistência adequada, com exposição ao solo (acúmulo de materiais orgânicos e de vegetação em decomposição), ou seja, ciclo de transmissão gato-ambiente-homem (Silva, 2012).

Assim, deve-se procurar estabelecer um fluxo para encaminhamento de pessoas com lesões de pele em contato com animais (transmissão zoonótica) com casos suspeitos ou confirmados de esporotricose. O agendamento do atendimento deve ser na unidade de saúde mais próxima por meio da Atenção Primária ou da unidade de referência.

Recomenda-se que a investigação do caso humano com suspeição clínica a partir do caso animal seja realizada o mais brevemente possível (recomenda-se o período máximo de uma semana), permitindo que as medidas de controle sejam tomadas. A estratégia visa identificar precocemente casos humanos, iniciando o tratamento oportunamente de modo a reduzir sequelas. Além disso, o encaminhamento facilita a identificação de casos humanos de difícil suspeição, como a forma ocular. A estratégia de investigação de casos de esporotricose de transmissão felina faz-se necessária para verificar se a área é endêmica ou se é um novo local de transmissão.

Em situações de surto (aumento da ocorrência de casos acima do limite endêmico esperado), deverá ser feita uma investigação epidemiológica ativa, a fim de se tentar chegar aos mecanismos prováveis de transmissão e à extensão da área de transmissão. Entrevistas com os acometidos podem caracterizar a evolução da doença na área, sua história e as transformações sofridas no tempo e no espaço. Hospitais, profissionais de saúde da região e a comunidade deverão ser alertados da ocorrência da doença, de modo que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

No caso de esporotricose relacionada à ocupação, as unidades de saúde devem alertar às autoridades de saúde competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, estimulando a prevenção de novas incidências por meio de processos de trabalho e do uso de equipamentos de proteção individual (EPIs).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para esporotricose. Similarmente a outras micoses de implantação, a prevenção da esporotricose baseia-se na adoção de medidas protetoras a traumas transcutâneos, especialmente nas áreas endêmicas. A utilização de calçados, luvas e vestimentas adequadas pode diminuir o risco de infecção. No caso da esporotricose zoonótica, devem-se adotar estratégias de prevenção e controle estruturadas no contexto de Saúde Única, integrado com ações na saúde humana, na saúde e no bem-estar animal e no meio ambiente, nos níveis local, regional e nacional:

SAÚDE AMBIENTAL

- Limpeza periódica de quintais.
- Remoção de restos de materiais de construção e detritos de matéria orgânica em decomposição.
- Uso de hipoclorito de sódio na limpeza de superfícies onde o animal doente foi manipulado.
- Destinação correta das carcaças de animais infectados (acondicioná-las em saco branco leitoso, com símbolo de risco biológico, e mantê-las sob refrigeração até incineração).
- Mapear reservatórios no meio ambiente.

SAÚDE ANIMAL

- Diagnóstico precoce.
- Tratamento correto e isolamento em local apropriado.
- Controle da reprodução (castração): minimiza o instinto de caça, acasalamento e ronda na vizinhança.
- Eutanásia: animais com lesões extensas e sem possibilidades terapêuticas.

SAÚDE HUMANA

- Uso de EPIs: luvas descartáveis de látex, avental descartável de mangas compridas, máscara facial N95 ou PFF2, e óculos de segurança durante atividades de alto risco, como tratamento da lesão ou administração de medicamentos aos animais.
- Após a manipulação do animal e a retirada das luvas, lavar mãos e os antebraços com sabão.
- Atenção ao histórico médico do paciente (hábitos de vida, migrantes de áreas endêmicas etc.).
- Atenção à exposição ocupacional.
- Diagnóstico e tratamento precoce.
- Educação em saúde.
- Posse responsável.

Destaca-se que o fortalecimento das ações de prevenção e controle, com participação social, é imprescindível na prevenção e no controle da esporotricose.

REFERÊNCIAS

ARENAS, R. *et al*. Sporotrichosis: from KOH to molecular biology. **J. Fungi (Basel)**, v. 4, n. 2, p. 62, 2018.

BARROS, M. B. L. *et al*. Sporotrichosis: an Emergent Zoonosis in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 96, n. 6, p. 777-779, 2001.

BARROS, M. B. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, DC, v. 24, n. 4, p. 633-654, 2011.

BENNETT, J. E. Agentes antifúngicos. *In*: GILMAN, A. G.; GOODMAN, A. G. (ed.). **Goodman & Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara-Koogan, 2001. p. 977-997.

BONIFAZ, A.; TIRADO-SANCHEZ, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. **J. Fungi (Basel)**, v. 3, n. 1, p. 6, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p.

FRANCESCONI, G. *et al*. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Oxford, v. 23, n. 11, p. 1273-1276, 2009.

FREITAS, D. F. *et al*. Sporotrichosis in the central nervous system caused by Sporothrix brasiliensis. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 61, n. 4, p. 663-664, 2015.

FREITAS, D. F. *et al*. Sporotrichosis: an Emerging Neglected Opportunistic Infection in HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. 3110, 2014.

FREITAS, D. F. S. *et al*. Sweet syndrome associated with sporotrichosis. **Br. J. Dermatol.**, Oxford, v. 166, n. 1, p. 212-213, 2012.

GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. *et al*. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Amsterdam, v. 19, n. 4, p. 507-509, 2005.

GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. *et al*. Erythema nodosum associated with sporotrichosis**.** **Int. J. Dermatol.**, Philadelphia, v. 41, n. 2, p. 114-116, 2002.

KAUFFMAN, C. A. *et al*. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 45, p. 1255-1265, 2007.

LARSSON, C. E. Esporotricose. **Res. Anim. Sci.**, São Paulo, SP, v. 48, n. 3, p. 250-259, 2011.

OROFINO-COSTA, R. *et al*. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months: Arthritis as hypersensitivity in sporotrichosis. **Mycoses**, Berlin, v. 53, n. 1, p. 81-83, 2010.

OROFINO-COSTA, R. *et al*. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 5, p. 606-620, 2017.

PAIXÃO, A. G. *et al*. The difficult management of disseminated Sporothrix brasiliensis in a patient with advanced AIDS. **AIDS Res. Ther.**, London, v. 12, p. 1-6, 2015.

PILMIS, B. *et al*. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. **J. Antimicrob Chemother**, v. 70, n. 1, p. 14-22, 2015.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al*. Sporotrichosis in Children: Case series and Narrative Review. **Current Fungal Infection Reports**, v. 16, p. 33-46, 2022.

QUEIROZ-TELLES, F.; BUCHERI, R.; BENARD, G. Sporotrichosis In Immunocompromised Hosts. **J. Fungi (Basel)**, v. 5, n. 1, p. 8, 2019.

ROSSOW, J. A. *et al*. A One Health Approach to Combatting Sporothrix brasiliensis: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. **J. Fungi (Basel)**, v. 6, n. 4, p. 247, 2020.

SILVA, M. B. T. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, RJ, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012.

STERLING, J. B.; HEYMANN, W. R. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 43, n. 4, p. 691-697, 2000.

THOMPSON, G. R. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. **Lancet Infect Dis.**, v. 21, n. 12, p. e364-e74, 2021.

HISTOPLASMOSE

CID-10: B39

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica de ampla distribuição mundial, causada pela inalação de partículas infectantes de um fungo dimórfico habitante do solo. Essa micose acomete a população em geral, porém, em pessoas imunocomprometidas, o desenvolvimento da doença é rápido e progressivo, com disseminação para diferentes órgãos. Entre as pessoas imunocompetentes, o adoecimento é mais dependente da carga parasitária adquirida; por sua vez, no grupo com algum fator de imunossupressão, o estado imunológico desempenha papel primordial (Linder; Kauffman, 2019). A infecção primária pode ocorrer em indivíduos de qualquer sexo e idade, entretanto as formas mais graves da doença, inclusive o óbito, são mais frequentes em crianças com menos de 1 ano e adultos com mais de 50 anos de idade.

AGENTE ETIOLÓGICO

Fungo dimórfico da espécie *Histoplasma capsulatum*, presente no solo. Essa espécie engloba três variedades, baseadas em características fenotípicas: *H. capsulatum*, variedade *capsulatum* (capsulata ou clássica), responsável pela histoplasmose clássica, de distribuição mundial; *H. capsulatum*, variedade *duboisii* (africana), responsável pela histoplasmose africana; e *H. capsulatum*, variedade *farciminosum* (linfangite epizoótica), ainda não encontrada parasitando o homem, sendo responsável apenas como patógeno dos equinos (Mittal *et al.*, 2019). Mais recentemente, com estudos envolvendo a taxonomia de *H. Capsulatum* baseada em técnicas moleculares, revelou-se a existência de cinco espécies filogenéticas, que foram denominadas: *Histoplasma mississippiense*, *H. Ohiense*, *H. Suramericanum*, *H. Capsulatum* sensu stricto e Africa, respectivamente (Sepulveda *et al.*, 2017).

RESERVATÓRIO

Fungo saprófita (forma filamentosa) que vive no solo, em uma faixa de temperatura de 22ºC a 29ºC e umidade em torno de 67% a 87%, condições que permitem maior probabilidade de crescimento e isolamento do fungo (Maiga *et al.,* 2018). Também pode estar presente em solos enriquecidos com excrementos de morcegos e aves, como galinhas e demais gregárias. Outras espécies animais podem se infectar com *H. capsulatum*, como cães, gatos, cavalos, bovinos, suínos, roedores e marsupiais, entre outros, mas sem importância na transmissão para o homem. Entretanto os morcegos desenvolvem um importante papel na dispersão natural de *H. capsulatum*, uma vez que atuam como reservatórios do fungo, por se infectarem, abrigarem o microrganismo em sua mucosa intestinal e o dispersarem por meio da eliminação das suas fezes (Deepe Jr. *et al.*, 2018).

FONTE DE INFECÇÃO

A infecção é adquirida por meio da inalação de propágulos de variadas fontes ambientais, como solo e poeira e excremento de aves e morcegos.

MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão de pessoa a pessoa, nem de animais para o ser humano.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Na infecção primária, o período geralmente varia de 10 a 18 dias. Nos casos de reinfecção, esse período é menor, de três a sete dias.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. A infecção e a doença não conferem imunidade ao indivíduo. No início da infecção primária, a imunidade celular é ativada e detém o processo infeccioso pela formação de reação granulomatosa, seguida de necrose de caseificação, encapsulamento fibroso, e frequente depósito de sais de cálcio, observado comumente nas lesões residuais. A interação parasita-hospedeiro determinará a intensidade dos sintomas, a apresentação clínica e o estágio de latência, com potencial para reativação (Casadevall; Pirofski, 2018). Salienta-se que as lesões residuais podem abrigar elementos fúngicos viáveis, responsáveis pela reativação endógena da doença.

A forma pulmonar crônica apresenta mecanismo patogênico diverso, resultante da colonização de áreas pulmonares estruturalmente defeituosas, como enfisema centro-lobular ou bolhoso, de caráter oportunista (Azar; Malo; Hage, 2020). No entanto, a micose permanece circunscrita aos pulmões.

Nos indivíduos imunocompetentes, as subsequentes reexposições ao fungo determinam lesões regressivas semelhantes. Contudo, em indivíduos com deficiência ou imaturidade da imunidade celular, a infecção pode apresentar caráter progressivo, de gravidade variável (Damasceno-Escoura *et al*., 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da histoplasmose são classificadas como infecção assintomáticas, e doença pulmonar aguda, crônica e disseminada. As manifestações clínicas da histoplasmose dependem do estado imunológico da pessoa, da virulência da cepa e do tamanho do inóculo infectante. As formas mediastinais são consideradas complicações da doença, uma vez que se seguem após a resolução das formas pulmonares.

FORMAS ASSINTOMÁTICAS/SUBCLÍNICAS

A primo-infecção assintomática, ou infecção subclínica, atinge hospedeiros imunocompetentes nas áreas endêmicas. Geralmente, essa forma clínica pode ser diagnosticada muito tempo depois da infecção, pela presença de calcificações pulmonares ou hilares e de reações sorológicas específicas para esse fungo, por meio do teste cutâneo com histoplasmina positivo.

FORMAS PULMONARES

Histoplasmose pulmonar aguda

Os sintomas surgem de 3 a 18 dias após a exposição ao fungo, geralmente como doença pulmonar leve, que melhora sem tratamento específico. No entanto, essa forma clínica apresenta gravidade variável, conforme a faixa etária, a carga fúngica inalada e a imunidade do hospedeiro (Araúz; Papineni, 2021).

As manifestações são mais comuns em crianças e adultos jovens na primeira exposição ao fungo, sendo intensas em lactentes, crianças de baixa idade e adultos acima de 55 anos. A suspeita dessa forma clínica ocorre frequentemente em situações de surtos que acometem vários indivíduos, relacionados com fonte de exposição comum.

Essa forma também se apresenta como uma pneumonia adquirida na comunidade. Os sintomas podem ser confundidos com aqueles causados por vírus ou bactérias. A ausência de resposta a antibióticos ou antivirais e a presença de infiltrado pulmonar localizado e de adenomegalia hilar e/ou mediastinal podem sugerir doença por *Histoplasma* spp. Febre, calafrios, tosse seca, cefaleia, mialgia e astenia são sintomas frequentes; ou, ainda, dispneia de intensidade variável e, ocasionalmente, dor retroesternal, disfagia e odinofagia.

Elevada quantidade de inóculo ou a presença de imunossupressão podem resultar em quadros com insuficiência respiratória grave e necessidade de ventilação mecânica. Também podem ocorrer discreta hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia periférica e lesões de pele, caracterizadas por eritema nodoso, eritema multiforme ou exantema maculopapular esparso ou difuso, assim como artrite ou artralgia. Essas manifestações geralmente regridem em duas a três semanas após o início dos sintomas, podendo persistir por dois a três meses.

A pericardite é menos frequente, ocorrendo em 5% dos casos, e secundária à irritação pericárdica decorrente da inflamação de linfonodos próximos, ou fenômeno imune e não ligado à invasão pelo fungo. Surge de duas a seis semanas após a infecção pulmonar e é caracterizada por dor torácica, alterações eletrocardiográficas e atrito pericárdico (Soriano *et al.*, 2017).

O foco pulmonar primário tende à cura espontânea e leva à formação de nódulos, que podem configurar achado casual em exames de rotina e representar doença passada, ou constituir achado radiológico de histoplasmose pulmonar aguda.

Histoplasmose pulmonar crônica

Ocorre em idosos, associada à doença pulmonar preexistente, como enfisema centro-lobular ou bolhoso, defeito anatômico estrutural que favorece a instalação do foco inicial da doença. A colonização dos espaços aéreos determina a produção local de material líquido, rico em elementos fúngicos que, por disseminação broncogênica, causam focos de pneumonite segmentar, ocasionando fibrose pulmonar progressiva e agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente (Baker *et al.*, 2020).

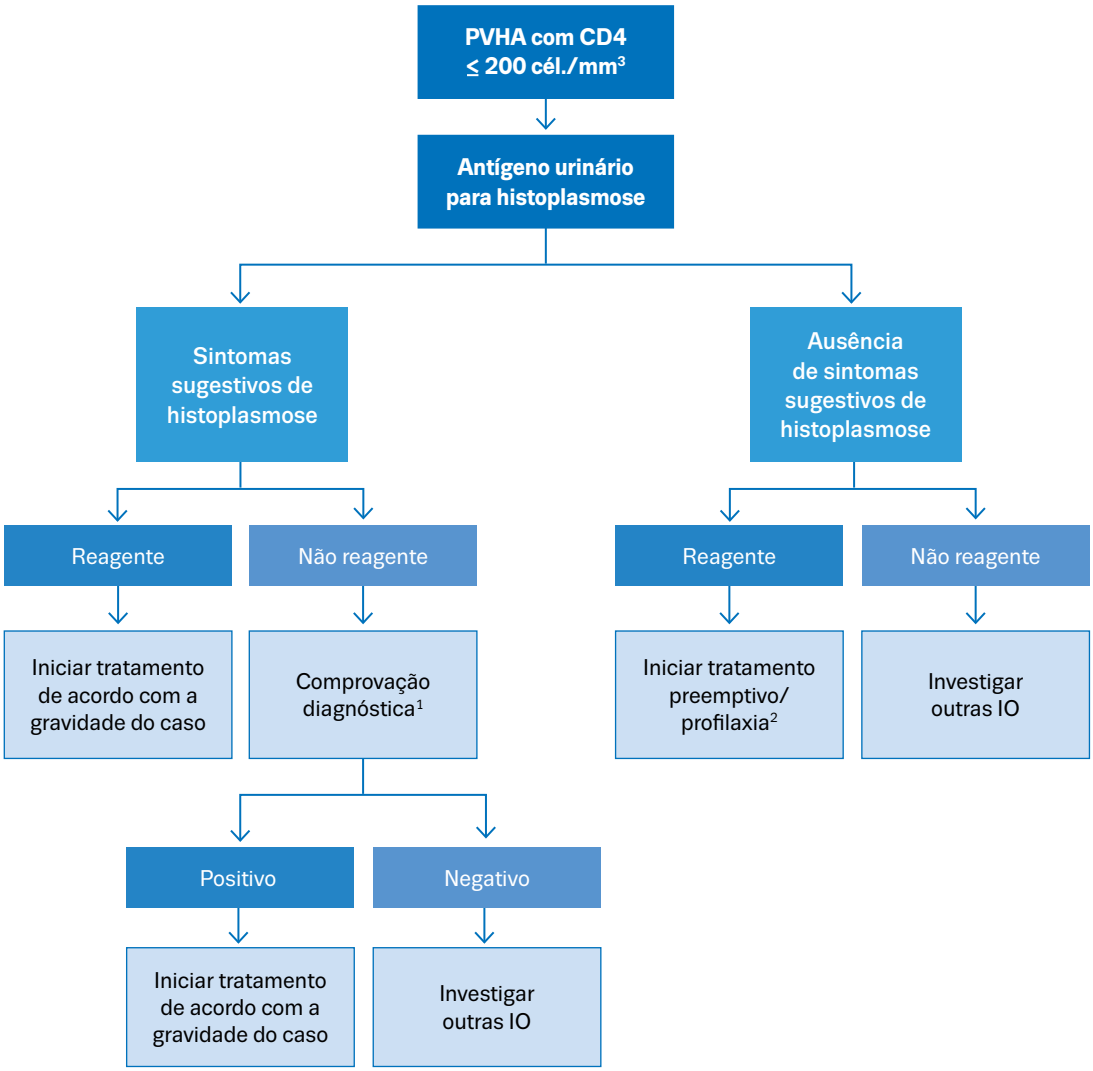
Incide geralmente em homens residentes em áreas endêmicas, a partir da quinta década de vida, e fumantes crônicos. Queixas de tosse produtiva, dispneia, febre, dor torácica, suores noturnos e perda de peso são frequentes e com pioras cíclicas. A semelhança da apresentação clínica e dos achados radiológicos leva muitas vezes à suspeita e ao tratamento inicial da tuberculose, o que resulta em demora para o diagnóstico e tratamento correto da doença.

Histoplasmose disseminada

Forma clínica definida pela presença de foco extrapulmonar e extraganglionar mediastinal, observada geralmente em indivíduos com deficiência imunológica reconhecida ou não. Quanto à apresentação clínica, pode ser classificada em duas formas:

- **Crônica:** de ocorrência localizada. Indivíduos sem causa aparente de imunossupressão e aqueles imunossuprimidos por outra condição que não o HIV/aids. É caracterizada pelo início insidioso dos sintomas e acometimento de apenas um órgão, de modo que podem apresentar adenomegalias localizadas com formação de fístulas e ulcerações na pele sobrejacente, também lesões de pele, de mucosa oral ou laríngea. Em idosos e imunossuprimidos, as manifestações podem evoluir com febre, sudorese noturna, perda de peso, adinamia e hepatosplenomegalia, com acometimento de vários órgãos, levando inclusive ao óbito se não tratadas.
- **Progressiva:** disseminação do fungo para vários órgãos, pelo comprometimento acentuado da resposta imune, com evolução invariavelmente fatal se não tratada adequadamente (Nacher *et al*., 2020). A disseminação pode se seguir à infecção pulmonar aguda ou por reativação de um foco latente decorrente de infecção passada (Azar; Hage, 2017). Os sintomas são caracterizados por febre elevada, adinamia intensa, sintomas respiratórios, diarreia, perda de peso e lesões de pele e mucosas, que têm sido associadas à fase avançada da doença (Morote *et al*., 2020). Recaídas da histoplasmose disseminada podem ocorrer em PVHA com elevada mortalidade, cujo principal fator associado é a não adesão à terapia antirretroviral (Tarv). Quadros de grave fungemia, com hipotensão e coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e insuficiência respiratória aguda, são mais comuns em PVHA. A tuberculose é o principal diagnóstico diferencial, e a semelhança dos sintomas tem levado a retardo no diagnóstico e tratamento, causando impacto negativo no prognóstico.
- Em locais onde está disponível o teste rápido para detecção de antígeno de histoplasmose, é recomendado o rastreio do agravo em PVHA, com CD4 ≤200 cél./mm^3, conforme Figura 1.

FIGURA 1 – Algoritmo para rastreio de histoplasmose em pessoa vivendo com HIV/aids (PVHA)



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

[1] Cultivo micológico, exame histopatológico e/ou exame sorológico.

[2] Tratamento preemptivo com itraconazol até recuperação do CD4.

Nota: PVHA – pessoa vivendo com HIV/aids; IO – infecções oportunistas.

COMPLICAÇÕES

O acometimento do mediastino é considerado complicação posterior à pneumonia instalada, apesar de as alterações mediastinais serem classificadas como formas mediastinais. Existem três manifestações mediastinais da histoplasmose: adenite mediastinal, granuloma mediastinal e fibrose mediastinal.

ADENITE MEDIASTINAL

Geralmente assintomática e autolimitada, acomete jovens menores de 20 anos de idade, residente de zona endêmica. Representa complicação precoce de infecção pulmonar aguda e consiste no aumento de linfonodos mediastinais que podem produzir febre e dor torácica. Podem causar, ainda, ação compressiva sobre estruturas circunvizinhas (esôfago, brônquios e vasos), principalmente em crianças, levando a obstrução, dor, tosse, disfagia e atelectasia. A total resolução dos sintomas pode levar semanas a meses, com persistência do aumento ganglionar nos exames subsequentes (Linder; Kauffman, 2019; Azar; Malo; Hage, 2020).

MEDIASTINITE GRANULOMATOSA OU GRANULOMA MEDIASTINAL

Caracteriza-se pelo aumento exagerado de múltiplos linfonodos que necrosam, coalescem e formam uma massa com caseificação central. Essa massa de linfonodos se mantém por meses ou anos; pode não causar sintomas e ser descoberta por exame de rotina. No entanto, alguns indivíduos podem apresentar efeitos compressivos sobre estruturas vizinhas, com consequente dor torácica, tosse crônica ou atelectasia, além de disfagia por compressão no esôfago e congestão venosa por obstrução da veia cava inferior. O quadro pode ser agravado por formação de fístulas em tecidos da região cervical, das vias aéreas ou pericárdio. A maioria dos indivíduos tem resolução desse processo, com calcificação dos linfonodos (Araúz; Papineni, 2021).

FIBROSE MEDIASTINAL

Complicação rara e tardia, frequentemente fatal por resposta exuberante e anormal de tecido fibroso aos linfonodos caseosos, resultante no encarceramento dos órgãos vitais do mediastino (Mittal *et al*., 2019). O uso do rituximabe (anti-TNFa) tem sido associado à diminuição do tamanho da massa e de sua atividade metabólica (Tobon; Gomez, 2021).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da histoplasmose pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e/ou radiológicos. O diagnóstico laboratorial baseia-se em achados macroscópicos, microscópicos, histopatológicos e moleculares (detecção de anticorpos e antígenos e DNA).

LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da histoplasmose classifica-se em exames inespecíficos e específicos. Dos inespecíficos, sugere-se hemograma completo com contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação, proteinograma, provas bioquímicas hepáticas, avaliação renal e metabólica: creatinina, sódio e potássio. Além desses indicadores, a avaliação radiológica, como raio X de tórax, complementa achados suspeitos de histoplasmose. O diagnóstico específico da histoplasmose consiste no diagnóstico micológico, histopatológico e sorológico (Quadro 1).

DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

Baseia-se na identificação de *H. capsulatum* a partir de amostras biológicas, por meio de duas metodologias: exame direto e cultura. Mesmo com colorações específicas, o exame direto apresenta baixa sensibilidade, relacionada à forma clínica: 10% na histoplasmose pulmonar aguda, 40% na pulmonar crônica, e menor que 25% na forma disseminada (Guimarães; Nosanchuk; Zancopé-Oliveira, 2006).

A confirmação do diagnóstico se dá a partir do isolamento e da identificação de *H. capsulatum* em amostras de tecido e/ou fluidos corporais com cultivo em meios, como ágar Sabouraud e Mycosel, incubados a 25ºC durante 6 a 12 semanas. As culturas podem ser negativas nas formas leves da doença. Pessoas com histoplasmose disseminada e crônica apresentam culturas positivas, as quais, no entanto, podem ser falso-negativas em 20% dos casos disseminados e 50% dos casos crônicos. No entanto, as culturas apresentam positividade entre 75% a cerca de 90% em PVHA, sugerindo que a cultura é o método diagnóstico mais confiável para detecção do *Histoplasma* nesses indivíduos (Arango-Bustamante *et al*., 2013). As culturas, porém, apresentam limitações bem conhecidas, ou seja, lentidão, sensibilidade abaixo do ideal e necessidade de laboratórios NB3.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Baseia-se na observação de macrófagos parasitados, com células leveduriformes em cortes corados por hematoxilina-eosina (H&E). As leveduras aparecem como corpúsculos ligeiramente esféricos ou ovalados, medindo de 2 µm a 4 µm de diâmetro, rodeadas por um halo claro e delimitado por uma parede celular muito fina e hialina, podendo apresentar um brotamento estreito variável.

Outras colorações utilizadas são a impregnação argêntica de Gomori-Grocott (GMS) e o ácido periódico de Schiff (PAS), nas quais a parede celular do fungo é fortemente corada e permite a visualização das leveduras unibrotantes, pequenas, ovais ou arredondadas. No entanto, a positividade por esse método é de cerca de 50%, com ocorrência de resultados falso-positivos para outros fungos, como *Candida glabrata*, *Penicillium marnefei*, *Pneumocystis jirovecii* ou artefatos de coloração (Zancopé-Oliveira *et al*., 2020).

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

Os métodos sorológicos são importantes no diagnóstico das principais micoses sistêmicas endêmicas, como coccidioidomicose, cromoblastomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose. Na ausência do diagnóstico micológico, a sorologia apresenta-se como importante instrumento para o diagnóstico presuntivo da histoplasmose, pois avalia indiretamente a existência do patógeno no hospedeiro pela detecção de anticorpos e/ou antígenos.

As técnicas utilizadas na detecção de anticorpos anti-*Histoplasma* são as de imunodifusão dupla de Ouchterlony (ID) e de reação de fixação do complemento (RFC), entretanto limita-se o seu uso em infecções ativas e disseminadas, principalmente em indivíduos imunossuprimidos, por resultar negativo em mais de 50% dos casos (Almeida *et al*., 2016). Após duas a seis semanas da exposição ao *H. capsulatum*, necessita-se do desencadeamento da resposta imune humoral. Técnicas com baixo espectro de detecção, como a RFC e a ID, perdem seu valor diagnóstico em pessoas com histoplasmose aguda no início da infecção.

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos da histoplasmose crônica são positivos na maioria dos casos. Além da sensibilidade, anticorpos anti-*Histoplasma* podem ser detectados em indivíduos com outras infecções fúngicas, o que se caracteriza como reatividade cruzada. Outros testes com maior sensibilidade têm sido utilizados, como o ELISA (Zancopé-Oliveira *et al*., 2020) e o *western blot* (Almeida *et al*., 2016, 2019b), com variação de sensibilidade entre 90% a 100%, respectivamente. A detecção de anticorpos em pessoas imunodeficientes, em especial as PVHA, apresenta limitações em relação à sensibilidade dos diferentes testes.

A detecção de antígenos em fluidos corporais pode ser mais eficaz do que o teste de detecção de anticorpos para o diagnóstico da histoplasmose, principalmente na forma disseminada, cujos títulos de anticorpos são baixos ou ausentes (Almeida *et al*., 2016, 2019a). A detecção de antígenos polissacárideos de *H. capsulatum* na urina e no sangue é um método diagnóstico rápido, utilizado em indivíduos com infecções disseminadas e nas fases iniciais de histoplasmose pulmonar aguda. Os antígenos também podem ser detectados em fluidos corporais, como soro, lavado broncoalveolar, líquor, líquido pleural e urina.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

As técnicas de biologia molecular têm contribuído para o desenvolvimento de abordagens que detectam indiretamente o *H. capsulatum* em espécimes clínicos, por meio da identificação de ácidos nucleicos específicos, com alta sensibilidade e especificidade, assim como facilitam na interpretação de resultados, especialmente nos indivíduos com aids (Falci *et al*., 2019). A reação da polimerase em cadeia utiliza diferentes genes como alvo.

PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Na impossibilidade de atender a esse prazo, as amostras deverão ser armazenadas a 4ºC (geladeira), exceto amostras de sangue, que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37ºC.

Tipo de amostra biológica

A pesquisa de *H. capsulatum* pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, secreções ganglionares, raspado mucocutâneo, crostas de lesões ulceradas e fragmentos de tecidos, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue.

Indicações

As amostras biológicas mais comuns, na prática, são as de trato respiratório, gânglios e sangue. A amostra deve ser coletada segundo a suspeição da localização da doença.

Identificação da amostra biológica

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do paciente (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicação que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

Coleta, acondicionamento e transporte de amostra biológica

As seguintes orientações devem ser obedecidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta da amostra deve ser realizada no período da manhã, após cuidadosa higiene bucal, devendo o paciente ser orientado a fazer bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro é coletado após expectoração profunda, evitando-se amostras com saliva. Deve-se coletar uma amostra, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.

- **Escovado brônquico:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, devem-se confeccionar, com o material colhido, duas ou mais lâminas com esfregaços, a serem imediatamente fixados em álcool a 95%, e pelo menos uma lâmina sem fixação (seca ao ar).

- **Secreções ganglionares:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado, que puncionará o gânglio com seringa estéril e colocará a amostra em tubo também estéril com, aproximadamente, 1 mL de solução salina ou em quantidade suficiente para evitar o ressecamento da amostra até a sua análise.

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** a coleta da amostra deve ser realizada com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, colocando-se as crostas e/ou o raspado de mucosa em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois este leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.

- **Fragmentos de tecido: o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise:** micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra. O material a ser enviado à análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de "boca" larga, contendo solução de formol a 10%.

Atenção: o formol não deve ser adicionado na amostra destinada a exame micológico.

- **Sangue:** para a hemocultura, o sangue deve ser coletado após a assepsia da pele, por punção venosa, e colocado diretamente em tubo contendo meio de cultura líquido (10% sangue/meio). Recomendam-se meios empregados no laboratório de micologia, como caldo Sabouraud, ou meios líquidos usados em bacteriologia, como caldo infusão de cérebro-coração (BHI).

- **Líquido cefalorraquidiano (LCR):** após a assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições do paciente assim o permitir. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da impossibilidade do processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4ºC.

- **Aspirado de medula óssea:** após assepsia local, o profissional habilitado deve proceder à coleta por punção. Em geral, obtém-se de 0,2 mL a 0,5 mL de material, o qual deve ser colocado em frasco estéril contendo heparina. No caso da impossibilidade de processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de duas horas após a coleta.
- **Urina:** após assepsia local, coletar de 25 mL a 50 mL em frasco estéril, recomendando-se que seja a primeira urina da manhã, desprezando-se o primeiro jato. Processar, no máximo, em duas a quatro horas. Excepcionalmente conservar sob refrigeração (4ºC).
- **Soro:** 10 mL de sangue devem ser coletados após a assepsia da pele, por punção venosa, e acondicionado em tubo de ensaio estéril sem adição de anticoagulantes. Após a retração do coágulo, o soro deve ser separado, segundo os preceitos técnicos, a fim de evitar hemólise. Adicionar ao soro solução de timerosal (popularmente conhecido como mertiolato) na concentração final de 1:10.000, a partir de solução-estoque de 1:100. Armazenar a 4ºC (idealmente a -20ºC) até o momento do uso ou envio ao laboratório de referência. Para envio, deve estar sempre refrigerado.

Processamento das amostras biológicas

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado bronco-alveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível ou armazenadas a 4ºC (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se que sejam tratadas com substâncias mucolíticas, como solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, urina, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante dez minutos). O sedimento servirá para exame microscópico e/ou isolamento do agente. Caso não seja possível fluidificar a amostra, ou no caso de crostas e secreção de lesão, devem-se utilizar duas a três gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a 20% para clarificar a amostra, embora essa medida não resulte em bom rendimento para visualização do *H. capsulatum*. O KOH será usado somente para o exame microscópico direto da amostra. Esse processo pode ser realizado em todas as amostras densas; porém, como inviabiliza as células do fungo, as amostras tratadas com KOH não servem para isolamento do agente etiológico.

Nota: conforme orientação anterior, o sangue deve ser injetado diretamente no frasco para hemocultura.

O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS), sendo atribuições dessa última o monitoramento e o apoio aos laboratórios de referência em nível nacional, regional e local.

RADIOLÓGICO

Os achados radiológicos da histoplasmose são variados, a depender da forma clínica e da resposta do hospedeiro. As imagens do raio x de tórax, comumente observadas na histoplasmose pulmonar aguda de pessoas imunocompetentes, são um discreto infiltrado intersticial pulmonar localizado e adenomegalia hilar e/ou mediastinal, enquanto infiltrado pulmonar reticulonodular difuso é frequentemente visto nos pacientes imunossuprimidos (Tobon; Gomez, 2021). Nódulo pulmonar único, de localização periférica, com calcificação central e depósito laminar periférico de cálcio, pode sugerir doença por *Histoplasma* spp. Áreas de consolidação, frequentemente nos lobos superiores, associadas à presença de cavitações progressivas, espessamento pleural e fibrose, fazem parte dos achados na forma pulmonar crônica.

DIFERENCIAL

Pelo pleomorfismo do quadro, a histoplasmose pode ser confundida com várias doenças. O principal diagnóstico diferencial é a tuberculose, para todas as formas clínicas. Outros diagnósticos diferenciais incluem a leishmaniose tegumentar e visceral, na apresentação disseminada; pneumonias, sarcoidose e neoplasias, no quadros agudos e disseminados; além de outras micoses sistêmicas e oportunistas, como a pneumocistose (Adamian *et al*., 2022; Tobon; Gomez, 2021).

TRATAMENTO

A histoplasmose pulmonar aguda é considerada uma infecção benigna e autolimitada, de regressão espontânea, com recomendação de repouso e observação clínica. Nos casos moderados e graves, com infiltrado radiológico difuso e bilateral ou com ocorrência de imunossupressão, e quando os sintomas se prolongarem por mais de quatro semanas, deve-se fazer terapia antifúngica (Quadro 1). Caso necessário, corticosteroides, na dose de 0,5 mg a 1,0 mg/kg/dia, estão indicados na redução da resposta inflamatória, juntamente à terapia antifúgica (Bongomin *et al.*, 2020).

Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal e complexo lipídico) constituem as drogas de escolha no tratamento de indivíduos hospitalizados e com sintomas respiratórios graves. Na indisponibilidade dessas formulações, deve-se utilizar a anfotericina B desoxicolato (conhecida como convencional). Prioriza-se o uso das formulações lipídicas da anfotericina B devido aos menores efeitos adversos e à maior efetividade do tratamento quando comparada à anfotericina B convencional.

O itraconazol possui biodisponibilidade variável e deve ser tomado com a alimentação. Esse triazólico apresenta interação medicamentosa com diversas drogas, como álcool, antiácidos, antagonistas H2, agentes hipoglicemiantes orais, anticolinérgicos, antiespasmódicos, astemizol, terfenadina, carbamazepina, ciclosporina, didanosina, digoxina, hidroclorotiazida, rifampicina, fenitoína, teofilina, varfarina, antirretrovirais e rifabutina.

Quanto às apresentações mediastinais, a adenite mediastinal é autolimitada na maioria dos casos, mas deve ser tratada se houver sintomas compressivos ou quando o indivíduo estiver imunossuprimido. Tratamento com antinflamatório não hormonal pode ser usado para controle da dor ou febre; para casos persistentes ou graves, esteróides podem ser prescritos associados ao itraconazol para prevenir a progressão da doença. A conduta frente às demais apresentações mediastinais estão discriminadas no Quadro 1.

Nos indivíduos com pericardite e síndrome reumatológica que apresentam eritema nodoso e/ou polimorfo, o tratamento é feito com anti-inflamatórios não hormonais. Se os sintomas de pericardite persistirem por mais de um mês, pode-se indicar um corticoide para acelerar a resolução do processo (Quadro 1).

O momento do início da terapia antifúngica efetiva para a histoplasmose disseminada impacta o prognóstico do indivíduo, principalmente nas formas progressivas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu critérios de gravidade da doença nas PVHA. Nesse grupo, considera-se caso grave o envolvimento de órgãos vitais, caracterizado por insuficiência respiratória ou circulatória, sinais neurológicos, falência renal, anormalidades da coagulação e outras condições que levem à limitação das atividades diárias (PAHO, 2020).

O tratamento da histoplasmose disseminada deve ser feito em duas etapas: indução e manutenção. Na fase de indução, recomenda-se o uso de formulação lipídica da anfotericina B por duas semanas e, nas formas leve a moderada, o itraconazol (PAHO, 2020). Quando as formulações lipídicas não estiverem disponíveis, a anfotericina B desoxicolato deve substituí-las (Quadro 1).

Caso haja envolvimento do sistema nervoso central, recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal, seguido de itraconazol por um ano, até a normalização do exame do líquor. Se houver disponibilidade de teste de detecção de antígeno para *Histoplasma* sp., este deverá apresentar resultado negativo do líquor (Quadro 1). O uso mais prolongado de antifúngicos é visto como necessário para suprimir infecções residuais e prevenir recidivas.

Na etapa de manutenção, recomenda-se uso de itraconazol. Doses iniciais desse antifúngico são necessárias para atingir níveis terapêuticos satisfatórios. A interação entre itraconazol e outras drogas (como antirretrovirais) tem sido um dos fatores que favorecem a redução do tempo de manutenção do tratamento da histoplasmose.

A profilaxia secundária para histoplasmose disseminada é recomendada para indivíduos em uso permanente de imunossupressores ou para aqueles com recorrência da doença. Para as PVHA, ela deverá ser mantida até reconstituição imune com CD4+ >150 células/mm^3 e carga viral indetectável em uso de Tarv (Zanotti *et al.*, 2018). Por sua vez, a profilaxia primária é recomendada para as PVHA com CD4+ <150 células/mm^3 residentes em áreas de elevada endemicidade para *Histoplasma* ou que exerçam atividade ocupacional de risco para esse fungo (PAHO, 2020).

São azólicos alternativos com ação sobre *Histoplasma* sp.: fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol. O fluconazol tem se mostrado menos eficaz do que o itraconazol. O voriconazol apresenta resultados satisfatórios, apesar de haver poucos ensaios com seguimento prolongado a respeito desse fármaco. O isavuconazol é mais semelhante ao fluconazol que ao itraconazol, e o posaconazol é uma alternativa terapêutica preferencial (Bongomin *et al.*, 2020).

A Tarv pode ser iniciada precocemente, após ou durante a fase de indução antifúngica, com base na baixa frequência de síndrome de reconstituição imune. Antiretrovirais de alta barreira genética, bem como regimes sem ritonavir, devem ser preferidos de modo a contornar as possíveis interações medicamentosas com itraconazol. A classe de inibidores da integrase pode ser preferida pelo baixo risco de interação medicamentosa aliado ao rápido declínio da carga viral (Zanotti *et al.*, 2018).

Todas as formas clínicas da histoplasmose na gravidez devem ser tratadas em função do elevado risco de transmissão transplacentária do fungo ao feto. Nessas situações, recomenda-se o uso preferencial de anfotericina B. A administração do itraconazol deve ser evitada. O monitoramento do feto é necessário, e o tratamento com anfotericina B desoxicolato é recomendado, se houver sinais de doença no recém-nascido (Bongomin *et al.*, 2020).

QUADRO 1 – Manejo da histoplasmose segundo a forma clínica

FORMAS CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Assintomática/ subclínica	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Histoplasmose pulmonar aguda e nódulos pulmonares	• Sorologia • Cultura de LBA • Pesquisa Ag (soro, urina, LBA)	• Não indicado se assintomático • Doença moderada a grave • Infiltrado difuso bilateral (raio X) • Imunossupressão • Persistência dos sintomas por >4 semanas	• **Moderada a leve:** itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas. • **Graves:** complexo lipídico de anfotericina B (3 mg a 5 mg/kg/dia), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 12 semanas. • Metilprednisolona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas.
Histoplasmose pulmonar crônica	• Sorologia • Cultura de escarro e LBA • Pesquisa Ag (soro, urina, LBA)	Sempre indicado tratamento antifúngico	Itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 12 a 24 meses. Manter enquanto houver melhora das imagens por TC ou raio X, repetidas a cada 6 meses.
Pericardite	Sorologia	• Não indicado se assintomático • Sintomas >1 mês	• **Moderada:** prednisona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia, VO, por 1 a 2 semanas + itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas. • **Leves:** anti-inflamatório não hormonal.
Linfadenite mediastinal	Sorologia	• Não indicado se assintomático • Sintomas compressivos ou obstrutivos • Imunossuprimidos • Adenite >1 mês	**Sintomas compressivos:** prednisona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia por 1 a 2 semanas + itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas.
Granulomatose mediastinal	Sorologia	Somente com sintomas	Cirurgia, se necessário, e itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas.
Fibrose mediastinal	Sorologia	Tratar os sintomas presentes	• Colocação de *stent* • Embolização arterial • Cirurgia
Histoplasmose disseminada crônica	• Cultura • Histopatologia • Sorologia • Pesquisa de Ag (urina, soro, líquor)	Sempre indicado	• **Grave:** complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, EV), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano. • **Moderada:** itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano.

continua

conclusão

FORMAS CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Histoplasmose disseminada progressiva	• Exame direto em creme leucocitário ou MO • Cultura (sangue, MO e líquor) • Histopatologia • Pesquisa de Ag (urina, soro, líquor)	Sempre indicado	• **Grave:** complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, EV), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 1 ano. • **Moderada:** itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano.
Histoplasmose do sistema nervoso central	• Cultura em líquor • Pesquisa de Ag (líquor)	Sempre indicado	Anfotericina lipossomal* (3 mg /kg/dia, EV), por 4 a 6 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 1 ano.

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

*A anfotericina B lipossomal está indicada para os casos em que haja comprometimento do sistema nervoso central ou na indisponibilidade do complexo lipídico de anfotericina B.

Nota: LBA = lavado broncoalveolar; Ag = antígeno; MO = medula óssea; TC = tomografia computadorizada; VO = via oral; IV = intravenoso.

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Ministério da Saúde (MS), oferece gratuitamente o itraconazol e as formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento das micoses sistêmicas endêmicas, de implantação e oportunistas, por integrarem o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename (Brasil, 2022).

O atendimento com antifúngicos ocorre por meio da avaliação da ficha de solicitação de antifúngicos (Anexo), do laudo comprobatório da infecção fúngica em atividade recente e do resultado do teste para o diagnóstico do HIV, a serem enviados para o e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção de estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados epidemiológicos acerca da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Nos estados e municípios onde a criptococose é doença de notificação compulsória, os casos suspeitos devem ser notificados nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem incluir a investigação epidemiológica do caso, identificando o local provável de infecção, podendo este compreender o local de residência, trabalho ou lazer. A caracterização da área de transmissão é fundamental no processo de investigação e adoção de medidas de controle. O encaminhamento de material para diagnóstico laboratorial é fundamental para auxiliar o resultado dessa investigação. Esse material deverá ser acompanhado de ficha contendo todas as informações sobre o caso. Em caso de morte, deve-se procurar realizar necropsia logo após

o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos, para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente. Ressalta-se que o mapeamento das áreas de risco é fundamental para alertar profissionais de saúde a respeito da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

Recomenda-se realizar uma entrevista com os moradores nos domicílios acometidos, com perguntas objetivas que devem caracterizar a evolução da doença na área, assim como a situação socioeconômica, a história deles, as transformações sofridas no tempo e no espaço, as relações de trabalho, as viagens e às possível relação desses dados com a doença em questão. No caso de histoplasmose relacionada à ocupação, as unidades de saúde devem alertar às autoridades de saúde competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, estimulando a prevenção de novas incidências por meio de processos de trabalho. Na histoplasmose decorrente de atividades profissionais em grutas e cavernas, ou mesmo de lazer, como no caso do ecoturismo, as ações de vigilância devem ser pautadas nas medidas de educação em saúde, repassando informações acerca da doença, do risco de aquisição, esclarecendo a importância da doença e de medidas de prevenção, como o uso de máscara de proteção facial.

Deve-se observar a existência de galinheiros. No caso de transmissão por meio de contaminação por excretas de aves, recomendam-se ações sustentadas pelo conceito de Saúde Única (*One Health*), incentivando-se ações colaborativas entre as Vigilâncias Epidemiológica e Ambiental, além de setores da agricultura.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para a histoplasmose. Para a prevenção e o controle da histoplasmose, é importante divulgar informações acerca da doença entre a população, mediante visitas domiciliares e palestras na comunidade, abordando a gravidade da doença e reforçando a importância da participação social na prevenção e no controle.

Os trabalhadores rurais e os motoristas de trator são constantemente expostos à poeira mais densa, assim como profissionais que atuam em cavernas e grutas. Recomenda-se evitar exposição à poeira proveniente de escavação do solo, de terraplanagem e de manipulação de aves sem equipamentos de proteção individual (EPIs), sobretudo máscaras. Máquinas com cabine vedadas ou máscaras protetoras, como a N95, protegem da infecção por *Histoplasma capsulatum*. Profissionais que trabalham em granjas, com grande número de aves em ambiente restrito, também devem ser orientados a utilizar máscaras de proteção individual no manejo desses animais e do ambiente, a fim de reduzir o risco de inalação de partículas infectantes. Deve-se evitar exposição de crianças e indivíduos imunodeprimidos a áreas de provável fonte de infecção. Em laboratórios, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

REFERÊNCIAS

ADAMIAN, C. M. C. *et al*. Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. **Int. J. STD AIDS**, v. 33, n. 6, p. 544-553, 2022.

ALMEIDA, M. A. *et al*. Me occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 86, p. 147-156, 2019a.

ALMEIDA, M. A. *et al*. Role of western blot assay for the diagnosis of histoplasmosis in AIDS patients from a National Institute of Infectious Diseases in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v. 62, n. 3, p. 261-267, 2019b.

ALMEIDA, M. A. *et al*. Validation of western blot for Histoplasma capsulatum antibody detection assay. **BMC Infect. Dis.**, v. 16, p. 87, 2016.

ARANGO-BUSTAMANTE, K. *et al*. Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, n. 5, p. 937-942, 2013.

ARAÚZ, A. B.; PAPINENI, P. Histoplasmosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 35, n. 2, p. 471-491, 2021.

AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. **Clin. Chest. Med.**, v. 38, n. 3, p. 403-415, 2017.

AZAR, M.; MALO, J.; HAGE, C. Endemic fungi presenting as community-acquired pneumonia: a review. **Semin Resp Crit Care**, v. 41, n. 4, p. 522-537, 2020.

BAKER, J. *et al*. Chronic pulmonary histoplasmosis - A scoping literature review. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. ofaa119, 2020.

BONGOMIN, F. *et al*. **Treatment of Histoplasmosis**. [*S. l.*]: IntechOpen, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf. Acesso em: 1 set. 2022.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. Me damage-response framework as a tool for the physician-scientist to understand the pathogenesis of infectious diseases. **J. Infect. Dis.**, v. 218, p. S7-S11, 2018. Supl. 1.

DAMASCENO-ESCOURA, A. H. *et al*. Histoplasmosis in HIV-infected patients: Epidemiological, clinical and necropsy data from a Brazilian teaching hospital. **Mycopathologia**, v. 185, n. 2, p. 339-346, 2020.

DEEPE JR., G. S. Outbreaks of histoplasmosis: The spores set sail. **PLoS Pathog**, v. 14, n. 9, p. e1007213, 2018.

FALCI, D. R. *et al*. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. **Open Forum Infect. Dis.**, v. 6, n. 4, p. ofz073, 2019.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian J. Microbiol.**, v. 37, n. 1, p. 1-13, 2006.

LINDER, K. A.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: epidemiology, diagnosis, and clinical manifestations. **Current Fungal Infection Reports**, v. 13, p. 120-128, 2019.

MAIGA, A. W. *et al*. Mapping Histoplasma capsulatumExposure, United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 10, p. 1835-1839, 2018.

MITTAL, J. *et al*. Histoplasma capsulatum: mechanisms for pathogenesis. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 422, p. 157-191, 2019.

MOROTE, S. *et al.* Temporal trends of cutaneo-mucous histoplasmosis in persons living with HIV in French Guiana: Early diagnosis defuses South American strain dermotropism. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 10, p. e0008663, 2020.

NACHER, M. *et al*. Disseminated histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. **PLoS Pathog.**, v. 16, n. 5, p. e1008449, 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV**. Washington: PAHO, 2020.

TOBON, A. M.; GOMEZ, B. L. Pulmonary Histoplasmosis. **Mycopathologia**, v. 186, n. 5, p. 697-705, 2021.

ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. *et al*. Histoplasma capsulatum. *In*: CORDEIRO, R. A. (ed.). **Pocket Guide to Mycological Diagnosis**. Boca Raton, EUA: CRC Press, 2020. p. 115-124.

ZANOTTI, P. *et al*. Disseminated Histoplasmosis As Aids Presentation. Case Report and Comprehensive Review of Current Literature. **Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.**, v. 10, n. 1, p. e2018040, 2018.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

CID-10: B41

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica, autóctone da América Latina, com alto potencial incapacitante, podendo cursar com gravidade e causar mortes e mortes prematuras quando não diagnosticada e tratada oportunamente. É a principal micose sistêmica endêmica do Brasil e encontra-se entre as dez principais causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias, crônicas e recorrentes. Acomete indivíduos de baixo nível socioeconômico e de determinados grupos profissionais na fase mais produtiva da vida.

AGENTE ETIOLÓGICO

Os agentes etiológicos da doença são fungos termodimórficos representados pela espécie *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*) e pelo complexo *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), incluindo S1 (a e b), PS2, PS3 e PS4 (Teixeira *et al*., 2014; Matute *et al*., 2006; Muñoz *et al*., 2016; Marques-da-Silva *et al*., 2012).

RESERVATÓRIO

A paracoccidioidomicose é doença de caráter ocupacional, intimamente associada às atividades que envolvem perturbação direta do solo, por práticas agrícolas, desmatamento, caça e terraplenagens para construções civis e de rodovias. O solo e a poeira, contendo o fungo em suspensão, constituem a fonte de infecção, e o tatu-galinha (*Dasypus novemcinctus*) é considerado o reservatório do fungo na natureza (Barrozo *et al*., 2010; Wanke; Londero, 1998).

MODO DE TRANSMISSÃO

A infecção ocorre por meio da inalação de partículas infectantes (conídios) dispersas na natureza, de variadas fontes ambientais, como solo e poeira. Uma vez inalados, os conídios transformam-se, no pulmão, em células arredondadas (leveduras) que constituem a forma parasitária, e se reproduzem por multibrotamentos, podendo então disseminar para diferentes tecidos e/ou permanecer no indivíduo por décadas. Pode haver transmissão por inoculação, sobretudo em acidentes de laboratório. Não há transmissão de pessoa a pessoa, e não há relatos de contágio de animais para o ser humano.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação é variável, de seis semanas a aproximadamente quatro meses após a inalação, ou seja, após a entrada do fungo no organismo humano (Buccheri *et al.,* 2016).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

Na maioria dos casos, a infecção é autolimitada e assintomática. O desenvolvimento da doença e a forma clínica estão relacionados à exposição em ambiente rural ou periurbano, variação genética, resposta imunológica, características demográficas do hospedeiro humano e estilo de vida.

A maioria das pessoas com paracoccidioidomicose trabalha (ou trabalhou) e/ou reside (ou residiu) em área rural. Enquanto a infecção por *P. brasiliensis* atinge igualmente ambos os gêneros, a doença é mais prevalente nos homens, que representam em torno de 75% a 100% dos casos após a puberdade (Belissimo-Rodrigues; Machado; Martinez, 2011). Aparentemente, as mulheres adultas são protegidas pelos estrógenos circulantes, que inibem a transformação do fungo em levedura, essencial para a vida parasitária em mamíferos (Shankar *et al.*, 2011). Contudo as mulheres que evoluem para a doença tendem a apresentar a forma mais disseminada da micose.

Quanto à etnia, foi verificado que pessoas pretas e pardas têm a forma aguda/subaguda da micose mais frequentemente do que outros grupos étnicos. O alcoolismo é um fator predisponente ao desenvolvimento de doença por *Paracoccidioides* spp., e o tabagismo, em razão de causar alterações estruturais do pulmão, favorece o estabelecimento de lesão fúngica pulmonar e foi associado com a forma crônica da paracoccidioidomicose.

Provavelmente, por reativação de antigos focos cicatriciais, a depressão da imunidade celular pode levar à paracoccidioidomicose doença, tendo-se registrado mais de uma centena de casos dessa doença em pessoas com aids, neoplasias, e os submetidos à transplante de órgãos e/ou à terapia imunossupressora (Morejón; Machado; Martinez, 2009).

Considera-se que a imunidade mediada por células, centrada em linfócito T, seja o principal mecanismo para controle/resolução da infecção (Benard, 2008).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da paracoccidioidomicose podem ser divididas em duas categorias, com base na patogenia da doença: infecção e doença (Franco *et al.*, 1987).

PARACOCCIDIOIDOMICOSE INFECÇÃO

Ocorre equilíbrio na interação entre o fungo e o hospedeiro, permanecendo o fungo quiescente no interior de órgãos ou tecidos. Pode passar desapercebida e regredir espontaneamente ou evoluir para doença.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE DOENÇA

Forma aguda

A forma aguda acomete crianças, adolescentes e adultos jovens de até 30 anos de idade, com 1% a 20% dos casos, na proporção de 1,0 a 1,5 homem para 1 mulher, e história de exposição ao solo, mata úmida, regiões que foram desmatadas. O fungo dissemina-se nas cadeias ganglionares regionais, como cervicais, occipitais, retroauriculares, axilares, epitrocleares, inguinais, aumento de fígado e baço, invasão da medula óssea e espaços osteoarticulares, além das placas de Peyer no tubo digestivo.

Os sinais e os sintomas são febre, anorexia, emagrecimento, e, em função do grau de disseminação e da localização das lesões, pode haver lesões disseminadas na pele, lesões mucosas e icterícia resultante de compressão ganglionar do colédoco ou colestase. Os gânglios podem ser inicialmente endurecidos, evoluindo com fistulização, e simulam massas tumorais. Bloqueio ganglionar com fibrose, derrame pleural e ascite quilosa são menos comuns, mas podem ocorrer, assim como síndrome de má absorção e perda entérica de proteínas. Na evolução do tratamento, obstrução ou semiobstrução intestinal podem ocorrer, com quadro de abdome agudo, que requer intervenção e cuidados especiais. Eosinofilia absoluta acentuada (>20.000 eosinófilos maduros) tem sido descrita na fase mais ativa.

A forma clínica é considerada grave na presença de três ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:

a. Gânglios em múltiplas cadeias, superficiais ou profundas, do tipo tumoral, tamanho do gânglio >2 cm, supurativo ou não.
b. Perda ponderal >10% do peso habitual.
c. Disseminação de lesões cutâneas.
d. Aumento do fígado e do baço, podendo atingir grandes proporções.
e. Presença de icterícia ou de obstrução intestinal.
f. Grave síndrome infecciosa associada.

Forma crônica

A forma crônica ocorre em cerca de 80% dos casos, entre 30 e 60 anos de idade, com história de trabalho ou residência em zona rural ou periurbana, em contato direto com solo ou plantações. A proporção de ocorrência é de 15 homens:1 mulher. Essa forma clínica acomete principalmente pulmões, mucosa oral/nasal/laringe, traquéia, linfonodos, adrenal, e, menos frequentemente, tubo digestivo, ossos, sistema nervoso central, olhos, genitourinário.

A doença é insidiosa, com poucos sintomas e sinais de síndrome infecciosa, exceto nas formas mais graves ou quando associada à outra etiologia. O exame físico mostra estertores e roncos, contrastando com achados radiológicos de nódulos bilaterais, por vezes pneumatoceles e padrões de fibrose. O indivíduo evolui com dispneia e só procura atendimento na unidade de saúde quando já apresenta sequelas, como insuficiência respiratória e *cor pulmonale*. Há concomitância de fatores de risco, como tabagismo e alcoolismo. As lesões cutâneas podem se apresentar de forma localizada ou disseminada, como pápulas, nódulos, pápulo-nodular, crostas ulceradas, aspecto verrucoso ou acneiforme. Na mucosa, podem ocorrer úlceras ou lesões úlcero-vegetantes, com pontilhado hemorrágico característico (estomatite moriforme). Perfuração de palato e de septo nasal é pouco frequente.

A forma crônica grave é definida pela instabilidade clínica (insuficiência respiratória, disfunção adrenal, síndrome neurológica ou abdome agudo), além de três ou mais dos seguintes critérios (Shikanai-Yasuda *et al*., 2018):

a. Perda do peso corporal maior que 10% do peso habitual.
b. Comprometimento pulmonar intenso.
c. Acometimento de outros órgãos, como adrenal, sistema nervoso central, ossos.
d. Linfonodos em múltiplas cadeias, do tipo tumoral, >2 cm, com ou sem supuração.
e. Títulos elevados de anticorpos.

Já as formas leves apresentam perda ponderal abaixo de 5% do peso corporal habitual e envolvimento de um único órgão ou comprometimento restrito de órgãos ou tecidos, sem disfunção.

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS

Em indivíduos com comorbidades associadas à imunossupressão da imunidade celular, ocorrem manifestações da forma crônica (pulmonar, por exemplo), simultâneas à disseminação linfo-hematogênica de forma aguda, com manifestações de síndrome infecciosa febril, lesões disseminadas de pele e mucosas, linfonodomegalia generalizada, hepatomegalia e esplenomegalia, denominadas formas mistas, em geral graves.

A tuberculose é uma comorbidade presente em aproximadamente 2% a 20% dos casos de paracoccidioidomicose. Recomenda-se a investigação de tuberculose quando a pessoa apresentar tosse por três semanas ou mais, sem melhora clínica com a terapêutica antifúngica, além de presença de infiltrado ou caverna em lobos superiores, embora esses achados possam também ocorrer na paracoccidioidomicose isoladamente. O diagnóstico de tuberculose deve ser realizado por meio de exames laboratoriais: baciloscopia ou TRM-TB e cultura para micobactérias (ver capítulo sobre tuberculose deste Guia).

Embora a paracoccidioidomicose seja mais prevalente como micose endêmica, *Paracoccidioides* spp. pode atuar como agente oportunista em indivíduos com alterações prévias ou sob tratamento com medicamentos que reduzem a capacidade de defesa imunológica. Destaca-se a forma oportunista nos indivíduos com aids, neoplasias, transplante de órgãos, uso de corticoides, drogas citotóxicas e de imunobiológicos, defeitos genéticos, inclusive no período gestacional. A paracoccidioidomicose em imunossuprimidos tende a ser mais disseminada e letal.

Nos casos de coinfecção em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), a paracoccidioidomicose tem curso mais rápido. Geralmente, as lesões são disseminadas, com comprometimento de linfonodos, pele, pulmões, podendo se manifestar também com hepatoesplenomegalia, lesão cerebral e de outros órgãos e tecidos. Há casos que apresentam lesões cutâneas umbilicadas e alterações pulmonares atípicas na radiografia de tórax, como cavitações e nódulos. Em geral, a contagem de linfócitos T-CD4+ é inferior a 200 células/µL. O teste para infecção pelo HIV deve ser solicitado, quando essa situação sorológica for desconhecida, diante de pessoas com paracoccidioidomicose disseminada.

COMPLICAÇÕES

As sequelas (formas residuais) são consequentes às alterações funcionais e anatômicas decorrentes da doença e evolução pós-tratamento, com graves repercussões, podendo evoluir para o óbito.

- **Aguda:** fibrose em gânglios mesentéricos e em lesões intestinais pode causar obstrução/semiobstrução intestinal, má absorção e perda entérica de proteína.
- **Crônica:** microstomia ocorre com a cicatrização das lesões da boca, com necessidade de intervenção cirúrgica, além de estenose de laringe e traqueia. As sequelas pulmonares são frequentes e caracterizam-se pela presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc), com fibrose e enfisema, na maioria das vezes associada ao tabagismo.

A disfunção adrenal é observada em 15% a 50% dos casos, com necessidade de reposição hormonal de glicocorticoides e mineralocorticoides. Também há acometimento do sistema nervoso central em 6% a 25% dos casos que evoluem com déficit motor, síndrome convulsiva (epilepsia) e/ou hidrocefalia. Em 20% a 30%, há envolvimento cerebelar, e algumas pessoas apresentam hipertensão intracraniana, com necessidade de derivação ventricular.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da paracoccidioidomicose pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais.

CLÍNICO

Na forma aguda, a anamnese e o exame clínico devem ser dirigidos para pesquisar o envolvimento do sistema fagocítico mononuclear, com linfonodomegalia regional ou generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia e comprometimento da medula óssea e placas de Peyer. O envolvimento de múltiplas cadeias de linfonodos gera possíveis complicações, como icterícia obstrutiva por compressão de colédoco, suboclusão intestinal, síndrome de compressão de veia cava, diarreia com síndrome de má absorção e ascite. Além disso, incluir a pesquisa de lesões de pele, lesões osteoarticulares, sinais e sintomas relacionados ao envolvimento adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento de pele, dores abdominais) e sistema nervoso central (cefaleia, déficit motor, síndrome convulsiva, alteração de comportamento e/ou nível de consciência).

Na forma crônica, a anamnese e o exame clínico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar (tosse, dispneia, expectoração muco/purulenta), tegumentar (lesões ulceradas de pele e de mucosa da naso e orofaringe, odinofagia, disfagia e disfonia), linfático (adenomegalia), adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento de pele, dores abdominais), e do sistema nervoso central (cefaleia, déficit motor, síndrome convulsiva, alteração de comportamento e/ou do nível de consciência).

LABORATORIAL

O exame micológico direto e a cultura constituem o padrão-ouro para o diagnóstico e permitem a identificação de células leveduriformes simples ou múltiplas, com brotamento ou não, birrefringentes e de tamanhos variados, sugestivas de *Paracoccidioides* spp. em escarro a fresco ou raspado de lesão, aspirado de linfonodos ou abcessos, em hidróxido de potássio.

As culturas devem ser incubadas entre 36°C e 37°C. Os fungos podem ser observados sob forma de células leveduriformes após 7 a 20 dias, ou podem também ser observados sob forma miceliana, de aspecto cotonoso, após 15 a 30 dias, em temperatura ambiente ou a 25°C. Na histopatologia, células leveduriformes de tamanhos variados de 1 µm a 30 µm, isoladas e em brotamento múltiplo podem ser encontradas após tratamento do material por ácido periódico de Schiff (PAS) e Grocott (metenamina prata). Diferenciar de *Histoplasma* sem multibrotamento e de tamanho uniforme. As provas sorológicas têm valor presuntivo no diagnóstico e no controle pós-terapêutico, devendo incluir a pesquisa de anticorpos que reconheçam antígenos de *P. lutzii* e do complexo *P. brasiliensis*, considerando-se a grande variabilidade da constituição antigênica dessas espécies.

A reação de imunodifusão dupla em gel de ágar (ID) é recomendada como método diagnóstico por ser mais acessível, de fácil execução, dispensando equipamentos de custo elevado, com sensibilidade maior que 80% e especificidade maior que 90%, sendo ideal uma prova com características similares, mas com maior sensibilidade para diagnóstico da doença em todo o País (Shikanai-Yasuda *et al*., 2018).

PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Na impossibilidade, elas deverão ser armazenadas a 4ºC (geladeira), exceto amostras de sangue, que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37ºC.

Tipo de amostra biológica

A pesquisa de *P. brasiliensis* pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como: escarro, lavado brônquico, lavado-bronco-alveolar, secreções ganglionares, raspado mucocutâneo, crostas de lesões ulceradas e fragmentos de tecidos, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue.

Indicações

As amostras biológicas mais comuns, na prática, são as de trato respiratório, gânglios, raspados de lesões. A amostra deve ser coletada segundo a suspeição da localização da doença.

Identificação da amostra biológica

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do paciente (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicamento que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

Coleta, acondicionamento e transporte de amostra biológica

As orientações a seguir devem ser seguidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta do escarro deve ser feita no período da manhã após cuidadosa higiene bucal, orientando que a pessoa faça bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro deve ser coletado após expectoração profunda, devendo-se evitar amostras com saliva. Coletar uma amostra, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.

- **Escovado brônquico:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

  Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e confeccionados dois ou mais esfregaços em lâminas que deverão ser fixados imediatamente em álcool a 95% e pelo menos um sem fixação (seco ao ar).

- **Secreções ganglionares:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado, puncionando o gânglio com seringa estéril e colocando a amostra em tubo estéril com, aproximadamente, 1 mL de solução salina ou em quantidade suficiente para não haver o ressecamento da amostra até a sua análise.

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** coletar, com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, as crostas e/ou raspado de mucosa e colocá-las em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.
- **Fragmentos de tecido:** o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise: micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra. O material a ser enviado para análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de boca larga, contendo solução de formol a 10%.

Atenção: o formol não deve ser adicionado na amostra destinada a exame micológico.

- **Sangue para sorologia:** o sangue deve ser coletado após assepsia da pele, por punção venosa em tubo sem anticoagulante, para centrifugação, para obtenção de soro. Se o local não dispuser de centrífuga, deixar retrair o coágulo e fazer alíquotas do soro formado e mantê-las sob refrigeração.
- **Líquido cefalorraquidiano (LCR):** após assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições da pessoa assim o permitir. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da impossibilidade do processamento imediato, armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4ºC.

Processamento das amostras biológicas

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado broncoalveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível, ou armazenadas a 4ºC (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se tratar com substâncias mucolíticas, como, por exemplo, solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, urina, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante 10 minutos). O sedimento servirá para exame microscópico direto e/ou isolamento do agente. Caso não seja possível fluidificar a amostra, ou no caso de crostas e secreção de lesão, devem-se utilizar duas a três gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a 20%, para clarificar a amostra, para visualização do *P. brasiliensis*. O KOH só pode ser usado para o exame microscópico da amostra. Esse processo pode ser realizado em todas as amostras densas, contudo ele inviabiliza as células do fungo, de modo que as amostras tratadas com KOH não servem para isolamento do agente etiológico.

O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) é o laboratório de referência para o diagnóstico e a confirmação da doença/infecção. No caso de exames de maior complexidade, o Lacen deverá encaminhar as amostras para o Laboratório de Referência Regional ou mesmo para o Laboratório

de Referência Nacional. O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretaria Estadual de Saúde e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS).

Adesão ao tratamento, divulgação e proteção da população: após suspeição do caso, deve-se orientar a família da pessoa no sentido de promover a adesão ao tratamento. Também é importante divulgar a doença à população, mediante visitas domiciliares, palestras na comunidade, a fim de repassar informações acerca da doença, da gravidade e das medidas de prevenção quando disponíveis. É fundamental o acompanhamento da adesão da pessoa ao tratamento.

RADIOLÓGICO

A radiografia simples de tórax revela predomínio de lesões intersticiais e, em menor escala, de lesões mistas. Nessas lesões, predominam as retículo nodulares, em geral bilaterais, para-hilares e simétricas, localizadas com maior frequência nos terços médios dos pulmões. Os terços superiores são acometidos em um terço dos casos; e os ápices, quando comprometidos, revelam lesões bilaterais.

As lesões alveolares ou mistas também são bilaterais, para-hilares e simétricas, em geral preservando ápices e bases pulmonares, proporcionando uma imagem semelhante à das asas de uma borboleta, muito sugestiva da etiologia paracoccidioidica. Outros padrões radiológicos, do tipo tumoral, pneumônico e de massas cavitadas, assim como o que simula infarto de pulmão e tuberculose, também podem ser encontrados. Na tomografia computadorizada (TC), o comprometimento pleural, as lesões alveolares e aerobroncograma, assim como de presença de cavitações, são melhor identificáveis.

DIFERENCIAL

Constituem diagnósticos diferenciais na forma aguda: neoplasias hematológicas (linfoma e leucemia) e doenças infecciosas, tais como histoplasmose, tuberculose, toxoplasmose e leishmaniose visceral; lesões cutâneo-mucosas na forma crônica: leishmaniose cutânea ou mucosa, tuberculose, cromoblastomicose, hanseníase, sarcoidose, sífilis e neoplasias; forma crônica pulmonar: tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sarcoidose, pneumoconiose e pneumonite intersticial; formas crônicas digestivas: tuberculose e doença de Crohn; e formas crônicas com comprometimento neurológico: tuberculose, criptococose, cisticercose e neoplasias (Shikanai-Yasuda *et al*., 2018).

TRATAMENTO

O manejo terapêutico da paracoccidioidomicose compreende a utilização de medicamentos antifúngicos e a adoção de medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao acometimento de diferentes órgãos pela micose.

As diferentes espécies de *Paracoccidioides* são sensíveis à variedade de derivados azólicos, como cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol; de derivados sulfamídicos, como cotrimoxazol, sulfadiazina, e anfotericina B (formulações em desoxicolato, complexo lipídico e lipossomal).

FORMAS LEVES A MODERADAS

Primeira escolha: itraconazol[1] na dose de 200 mg/dia, nas formas mais leves, e 200 mg, de 12 em 12 horas, nas formas moderadas, VO, uma hora após as refeições. A absorção é favorecida em pH ácido, recomendando-se a ingestão em tomada única após o almoço ou jantar, acompanhado de sucos cítricos. Não se pode alterar a integridade da cápsula (Quadro 1). Em função da absorção errática, recomenda-se o monitoramento cuidadoso da evolução da pessoa nas primeiras semanas. Para crianças maiores de 5 anos: 5 mg a 10 mg/kg/dia (ajustar a dose sem abrir a cápsula) (Chen *et al.,* 2016). Duração: 9 a 12 meses, nas formas leves, e 12 a 18 meses nas moderadas. A cicatrização de lesões tegumentares ocorre em torno de 30 dias, e das adenomegalias entre 45 e 90 dias. Os títulos nas provas sorológicas começam a regredir após seis meses do início do tratamento, e as lesões radiológicas estabilizam após seis meses de tratamento (Quadro 1).

Segunda escolha: sulfametoxazol + trimetoprima. Opção terapêutica para todas as formas clínicas, especialmente nas formas com comprometimento neurológico, quando se recomenda prolongar o tratamento, nas situações que o itraconazol não é indicado. Também é indicada quando não houver disponibilidade do itraconazol. Adultos: dose de sulfametoxazol 800 mg e de trimetoprima 160 mg, VO, de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas. Crianças: sulfametoxazol 40 mg a 50 mg/kg, de 12 em 12 horas, VO. Duração: 12 meses, nas formas leves, e de 18 a 24 meses nas formas moderadas e graves. Tem boa absorção por via oral, disponível em suspensão oral e em comprimidos, e em solução para uso endovenoso, indicada para indivíduos com acometimento do aparelho digestivo e/ou que não absorvam bem o medicamento oral (Quadro 1).

Fluconazol

O fluconazol é utilizado nas formas neurológicas da paracoccidioidomicose, na dose de 200 mg/dia, em associação ao cotrimoxazol (sulfametoxazol 2.400 mg) + trimetoprima 480 mg, por dois meses, seguido de sulfametoxazol 1.600 mg + trimetoprima 320 mg, até o fim do tratamento.Em função de sua farmacocinética, mecanismo de ação, toxicidade, absorção (mais estável que o itraconazol), o fluconazol já foi empregado e pode ser reservado para algumas situações: 1) quando a anfotericina B não puder ser prescrita e houver restrição ao uso de cotrimoxazol; 2) como terapêutica de manutenção via oral, após uso de anfotericina B ou cotrimoxazol.

FORMAS GRAVES E DISSEMINADAS

Indicação: anfotericina B, preferencialmente em formulação lipídica (complexo lipídico ou lipossomal), ou, quando não disponível, anfotericina B em desoxicolato.

Formulações lipídicas: dose de indução de 3 mg/kg/dia (anfotericina B lipossomal) e 5 mg/kg/dia (complexo lipídico de anfotericina B) (Quadro 1). A anfotericina B lipossonal está indicada apenas para os casos em que há comprometimento do sistema nervoso central . Utilizar o menor tempo possível (em média, de duas a quatro semanas). As formulações lipídicas apresentam orientações específicas e os cuidados necessários à sua administração para evitar os eventos adversos.

[1]Não usar concomitantemente com astemizol, antiácidos e bloqueadores de receptor H2, barbitúricos, cisaprida, ciclosporina, didanosina, digoxina, fentanil, fenitoína, rifampicina e terfenadina.

Na indisponibilidade dessas formulações, deve-se utilizar a anfotericina B desoxicolato (conhecida como convencional). Prioriza-se o uso das formulações lipídicas da anfotericina B devido aos menores efeitos adversos e à maior efetividade do tratamento quando comparada à anfotericina B convencional.

QUADRO 1 – Tratamento antifúngico da paracoccidioidomicose

MEDICAMENTO	DOSE	DURAÇÃO MÉDIA
Itraconazol[a]	• 200 mg/dia, VO, ou 200 mg, VO, 12/12 horas • Crianças[b] com <30 kg e >5 anos: 5 mg a 10 mg/kg/dia; ajustar dose sem abrir a cápsula	9 a 18 meses
Cotrimoxazol[b]	• Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg (VO, 8/8 horas ou 12/12 horas) • Crianças: trimetoprima, 8 mg a 10 mg/kg • Sulfametoxazol, 40 mg a 50 mg/kg, VO, 12/12 horas	18 a 24 meses[c]
Anfotericina B[d]	• Complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg/dia • Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg/dia[e] Intravenosa 1x/dia	Até resposta clínica (em torno de 10 a 14 dias); substituir por itraconazol assim que possivel.

Fonte: adaptado do II Consenso Brasileiro de Paracoccidioidomicose, 2017.

[a] Não usar concomitantemente com astemizol, antiácidos e bloqueadores de receptor H2, barbitúricos, cisapride, ciclosporina, didanosina, digoxina, fentanil, fenitoína, rifampicina, cisaprida e terfenadina.

[b] Maior experiência em crianças – com sulfametoxazol/trimetoprim.

[c] Prolongar a duração do tratamento quando há envolvimento de sistema nervoso central.

[d] Requer tratamento de manutenção com itraconazol ou cotrimoxazol.

[e] Dose mais elevada em quadros graves em pacientes imunossuprimidos.

Reações imediatas associadas à infusão de anfotericina B

Febre, calafrios, náuseas, cefaleia, sintomas respiratórios agudos, como dispneia, hipotensão, cianose, dor no local da infusão e síncope. Esses sintomas geralmente ocorrem nos primeiros dias da infusão e podem diminuir após a primeira semana de uso da anfotericina B. A redução da dose e o aumento do tempo de administração podem melhorá-los. O uso de pré-medicações, como anti-histamínicos e corticoides, pode minimizar os sintomas associados à infusão.

Manutenção: após a melhora e a estabilização do quadro clínico, passar para medicamento oral, garantida a absorção oral do fármaco para evitar outros eventos adversos da anfotericina B desoxicolato.

Alternativa ao uso de anfotericina B: formulação venosa de cotrimoxazol, na dose de 800 mg/160 mg a cada 8 horas.

Dose recomendada: sulfametoxazol 75 mg a 100 mg/kg/dia + trimetoprima: 15 mg a 20 mg/kg/dia. Dividir a dose em 8 em 8 horas ou 6 em 6 horas.

Duração do tratamento: duas a quatro semanas ou até a melhora do quadro clínico. Uma vez garantida a absorção oral, o tratamento pode ser continuado com sulfametoxazol (1.200 mg) + trimetoprim (240 mg), por via oral, a cada 8 em 8 horas, ou itraconazol 200 mg a 400 mg/dia.

Apesar da pouca experiência na paracoccidioidomicose, o fluconazol, na formulação endovenosa, na dose de 400 mg a 800 mg/dia, pode ser utilizado nos casos de intolerância ou efeitos colaterais de sulfametoxazol + trimetoprima ou anfotericina B.

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Ministério da Saúde (MS), oferece gratuitamente o itraconazol e a formulação lipídica de anfotericina B para o tratamento das micoses sistêmicas endêmicas, de implantação e oportunistas, por integrarem o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

São necessários o preenchimento da ficha de solicitação de antifúngicos (Anexo), a comprovação da infecção fúngica recente por meio de laudo laboratorial e o resultado do teste para o diagnóstico do HIV, enviando-os para o e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

Interações medicamentosas

Devem ser consideradas as interações medicamentosas entre os medicamentos utilizados no tratamento da PCM (cotrimoxazol, anfotericina B e azóis) e antirretrovirais, medicamentos imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, metotrexate, sirolimus, tacrolimus), aminoglicosídeos, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores H2, medicamentos usados no tratamento da tuberculose, estatinas, digoxina, fenitoína, loperamide, metformina, varfarina, tiazídicos), resumidas no II Consenso Brasileiro em PCM (Shikana-Yasuda *et al*., 2018).

Medidas gerais

Além do tratamento antifúngico, devem ser associados a ele dieta hipercalórica e hiperproteica, suplementos vitamínicos, repouso, restrição de álcool e tabaco, e reposição hormonal para doença de Addison, quando indicado, o tratamento de enteroparasitoses e de outras comorbidades.

A reação inflamatória intensa pode constituir um risco adicional à vida do indivíduo, particularmente no caso de acometimento de sistema nervoso central ou laríngeo. A corticoterapia tem sido empregada como tratamento adjuvante, tanto em pessoas com acometimento do sistema nervoso central como em estenose de laringe/traqueia, paralelamente ao início do tratamento antifúngico, além dos quadros de exacerbação inflamatória pela paracoccidioidomicose em outras localizações, sugestivos de uma possível reconstituição imunológica ou de uma resposta paradoxal ao tratamento (Benard *et al*., 2012).

TERAPÊUTICA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em gestantes, a paracoccidioidomicose manifesta-se, geralmente, na forma subaguda, e o diagnóstico pode ser feito com os métodos usuais, inclusive testes sorológicos.

A gestante com paracoccidioidomicose deve ser tratada com anfotericina B (Categoria B) ou sulfadiazina (Categoria C); e, no terceiro trimestre da gestação, também é possível o uso de sulfametoxazol + trimetoprima (Categoria D), sendo contraindicado o uso de azólicos em função dos efeitos teratogênicos. Para evitar complicações no neonato, os sulfamídicos devem ser suspensos 15 dias antes da data prevista para o parto. Durante o período de amamentação, pode-se utilizar sulfametoxazol + trimetoprima. O tratamento deve ser feito durante todo o período da gestação para evitar recidiva, e substituído no pós-parto pela terapêutica habitual, recomendando-se o emprego dos critérios de cura preconizados laboratoriais e de imagem para a sua suspensão.

Pessoas imunossuprimidas

O tratamento antifúngico em imunossuprimidos pode ser feito com itraconazol por via oral em casos com paracoccidioidomicose de menor gravidade. Pessoas com lesões disseminadas da paracoccidioidomicose, principalmente aquelas com aids ou transplante de órgãos, devem ser tratadas com anfotericina B, preferentemente uma formulação lipídica, por ser mais bem tolerada e permitir a infusão por via endovenosa de doses diárias mais elevadas desse medicamento (Shikanai-Yasuda *et al*., 2018).

Em pessoas com aids, com formas graves e disseminadas da doença, recomenda-se o uso de anfotericina B, ou, a critério médico em formas não graves, doses elevadas de itraconazol (600 mg/dia), com cuidado para as interações com antirretrovirais, podendo-se utilizar sulfametoxazol + trimetoprima por via endovenosa (duas ampolas a cada oito horas). O fluconazol por via endovenosa (600 mg a 800 mg/dia) pode ser uma opção terapêutica, quando indicado (Morejón; Machado; Martinez, 2009). Após a estabilização, evidência clínica e radiológica de que as lesões estejam em regressão, o tratamento antifúngico pode ser feito com itraconazol até os critérios de cura serem alcançados. Esse tratamento deve ser mantido por período mínimo de um ano, e, em pessoas com aids, a recidiva da paracoccidioidomicose pode ser evitada com prolongamento da terapia até a recuperação imunológica, avaliada por contagem sustentada de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células/μL.

Início da terapêutica antirretroviral: antifúngicos devem ser utilizados por três a cinco semanas, antes do início da terapêutica antirretroviral, para evitar a ocorrência de síndrome de reconstituição imune descrita em outras infecções.

Profilaxia secundária: a profilaxia secundária com sulfametoxazol (1.600 mg/dia) e trimetoprima (320 mg/dia) ou itraconazol (200 mg/dia) é indicada até que a terapia antirretroviral eleve a contagem de linfócitos T-CD4+ para um mínimo de 100 células/μL (concomitantemente à carga viral indetectável) ou a 200 células/μL (independentemente da carga viral), durante pelo menos três meses, em função da experiência em outras micoses sistêmicas. O uso de sulfametoxazol + trimetoprima (800 mg/160 mg a cada 12 horas) tem a vantagem de também ser efetivo como profilaxia primária e secundária para pneumocistose, e como profilaxia primária para neurotoxoplasmose. Em pessoas imunodeprimidas, a ausência de anticorpos, mesmo na doença disseminada, não afasta o diagnóstico de paracoccidioidomicose, a qual deve ser investigada com testes microbiológicos e, se possível, com biópsia tecidual e exame histopatológico (Shikanai-Yasuda *et al*., 2018).

Insuficiência hepática ou renal

Recomendam-se ajustes das doses em pessoas com insuficiência hepática ou renal para os antifúngicos indicados no tratamento da paracoccidioidomicose.

Em crianças

O medicamento mais usado em crianças é a combinação de sulfametoxazol-trimetoprima por causa da eficácia conhecida, da boa tolerabilidade e da apresentação na forma de suspensão oral (xarope), de fácil administração em dose adequada, e fornecido pela rede pública de saúde. A dose recomendada é de 8 mg a 10 mg/kg/dia de trimetoprima, em duas tomadas diárias, não sendo necessária a administração em jejum. A formulação intravenosa é uma alternativa quando a via oral está contraindicada, como nos casos de suboclusão intestinal, devendo ser

usada na mesma dosagem, e administrada duas vezes ao dia. Entre os efeitos colaterais descritos, a leucopenia é frequente, mas pode ser controlada com uso concomitante de ácido folínico, sem outras complicações associadas.

O itraconazol ainda é pouco usado para tratamento de paracoccidioidomicose em população pediátrica, em parte pela dificuldade de administração da cápsula nessa população e pelo maior custo do medicamento quando comparado ao cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprima).

O itraconazol poderia ser empregado na dose de 5 mg a 10 mg/kg/dia como segunda opção para casos não graves. Para casos graves, recomendam-se, preferencialmente, formulações lipídicas da anfotericina B, que, no caso de indisponibilidade, pode ser substituída pelo desoxicolato de anfotericina B. A reação paradoxal caracterizada por piora clínica (surgimento de novos gânglios, inclusive com fistulização, febre, perda de peso) pode ocorrer durante o tratamento, estando então indicados corticosteróides.

Acompanhamento pós-terapêutico

Os indivíduos acometidos pela paracoccidioidomicose devem ser acompanhados ambulatorialmente, observando-se os critérios de cura. No controle pós-terapêutico, comparam-se os títulos de anticorpos observados à imunodifusão e à contraimunoeletroforese, para avaliação da resposta terapêutica e melhora clínica. O aumento do título de anticorpos é preditor de recidivas, e deve-se atentar para o reaparecimento de lesões e a perda de peso. Recomenda-se acompanhamento por, pelo menos, um ano após preenchimento dos critérios de cura.

CRITÉRIOS DE CURA

Baseiam-se em parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e imunológicos.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

Ocorre regressão dos sinais e dos sintomas da doença, com cicatrização mais precoce de lesões de pele e mucosas, e, em dois a três meses, involução das adenomegalias e visceromegalias, além da estabilização do peso corpóreo e do estado nutricional. As sequelas mais comumente observadas ocorrem nos pulmões, no sistema linfático, nas adrenais e no sistema nervoso central. Sinais e sintomas decorrentes de sequelas devem ser diferenciados do quadro clínico decorrente de doença em atividade.

CRITÉRIOS LABORATORIAIS

O exame micológico pode ser utilizado quando não há cicatrização das lesões tegumentares ou ganglionares ou de outros órgãos e tecido, uma vez que amostras do trato respiratório têm baixa sensibilidade pós-tratamento.

CRITÉRIOS RADIOLÓGICOS

As lesões macronodulares involuem em três meses, devendo-se realizar o controle radiológico do sexto mês em diante, ou mediante piora clínica. Em geral, as alterações evoluem para cicatrização e fibrose, recomendando-se a análise em exames periódicos de imagem.

CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS

A estabilização de anticorpos específicos ocorre entre o sexto e o décimo mês, com emprego da reação de ID para indicar estabilização com positividade apenas em soro não diluído, ou na diluição 1:2, em duas tomadas subsequentes, de seis em seis meses. Quando se usa a contraimunoeletroforese (CIE), a estabilização ocorre em soro não diluído até a diluição 1:4.

Em função dos dados de variabilidade entre laboratórios, o seguimento pós-terapêutico deve ser realizado pelas mesmas técnicas e preparação e pelo mesmo laboratório. Como critério de cura sorológica, aguarda-se a negativação ou a estabilização em diluição ≤2, em dois exames sucessivos com intervalo de seis meses. Essa orientação é comprometida quando o título de anticorpo, por ocasião do início da terapêutica, é baixo e ≤4.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica, de rotina, com exceção de estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados epidemiológicos da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Nos estados e nos municípios onde a paracoccidioidomicose é doença de notificação compulsória, os casos suspeitos devem ser notificados nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem caracterizar o local provável de infecção do caso por meio da anamnese e do histórico clínico da pessoa acometida. Recomenda-se realizar uma entrevista com os moradores nos domicílios acometidos, com perguntas objetivas que devem caracterizar a evolução da doença na área, assim como a situação socioeconômica, a história deles, as transformações sofridas no tempo e no espaço, as relações de trabalho, as viagens e a possível relação desses dados com a doença em questão. Deve-se considerar os locais de residência, trabalho ou lazer como áreas de provável fonte de infecção. Em caso de morte, deve-se procurar realizar necropsia logo após o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos, para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente.

Com o mapeamento das áreas de risco, a Vigilância Epidemiológica deve alertar profissionais de saúde da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

A equipe de assistência deve encaminhar ao laboratório as amostras a serem analisadas, acompanhadas de solicitação médica preenchida com informações acerca dos dados clínicos e da suspeita diagnóstica, a fim de orientar o laboratório no processo de investigação e identificação do agente etiológico. O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) de cada unidade federada é o laboratório de referência para o diagnóstico e a confirmação da doença/infecção. No caso de exames de maior complexidade, o Lacen deverá encaminhar as amostras ao Laboratório de Referência Regional ou mesmo ao Laboratório de Referência Nacional, conforme pactuações estabelecidas.

No caso de paracoccidioidomicose relacionada ao trabalho, as unidades de saúde devem alertar as autoridades sanitárias competentes acerca da ocorrência do adoecimento, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, participando da assistência aos trabalhadores acometidos e desencadeando medidas para prevenção de novos casos.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Devem-se tratar os doentes precoce e corretamente, visando impedir a evolução da doença e suas complicações. Ainda não existem vacinas para a prevenção da paracoccidioidomicose. Algumas medidas podem ser implantadas e/ou implementadas, a saber:

AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Buscar a participação de populações expostas, com disseminação das informações acerca da doença, do risco de aquisição, entre outros, mediante técnicas pedagógicas disponíveis e meios de comunicação.

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Os profissionais de saúde devem ser frequentemente capacitados, de modo a alertar para o diagnóstico diferencial.

Para os trabalhadores rurais e motoristas de trator constantemente expostos à poeira mais densa, particularmente os que fazem coleta manual, limpeza (abano) e varrição do café, é presumível que evitar a exposição, com máquinas de cabine bem vedadas ou máscaras protetoras, possa proteger contra a infecção por *Paracoccidioides* spp. Os equipamentos de proteção individual (EPIs) também devem ser fornecidos a outros profissionais que trabalham em contato íntimo com o solo, como trabalhadores na construção de estradas e de transporte terrestre, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas. Aconselha-se evitar a exposição de crianças e indivíduos imunodeprimidos a situações de risco em zona rural.

Em laboratórios, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

REFERÊNCIAS

BARROZO, L. V. *et al.* First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, n. 3, p. e643, 2010.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 85, n. 3, p. 546-550, 2011.

BENARD, G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 165, n. 4-5, p. 209-221, 2008.

BENARD, G. *et al*. Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids? **Med. Mycol.**, v. 50, n. 6, p. 641-648, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf. Acesso em: 1 set. 2022.

CHEN, S. *et al*. Efficacy and safety of itraconazole use in infants. **World J. Pediatr.**, v. 12, n. 4, p. 399-407, 2016.

FRANCO, M. *et al*. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 20, n. 2, p. 129-132, 1987.

MARQUES-DA-SILVA, S. H. *et al*. Occurrence of Paracoccidioides lutzii in the Amazon region: description of two cases. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 87, n. 4, p. 710-714, 2012.

MATUTE, D. R. *et al*. Cryptic speciation and recombination in the fungus Paracoccidioides brasiliensis as revealed by gene genealogies. **Mol. Biol. Evol.**, v. 23, n. 1, p. 65-73, 2006.

MOREJÓN, K. M.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, n. 3, p. 359-366, 2009.

MUÑOZ, J. F. *et al*. Genome diversity, recombination, and virulence across the major lineages of Paracoccidioides. **mSphere**, v. 1, n. 5, p. e00213-216, 2016.

SHANKAR, J. *et al*. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidoycosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 24, n. 2, p. 296-313, 2011.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al*. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose – 2017. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 50, n. 5, p. 715-740, 2018.

TEIXEIRA, M. M. *et al*. Paracoccidioides species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. **PLoS Pathog.**, v. 10, n. 10, p. e1004397, 2014.

WANKE, B.; LONDERO, A. T. Paracoccidioides brasiliensis. *In*: COLLIER C.; BALOWS, A.; SUSSMAN, M. (ed.). **Microbiology and Microbial Infections**. 9th ed. London: Arnold, 1998. p. 395-407. v. 4

ANEXO – FICHA DE SOLICITAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS

Frente:

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTES COM MICOSES ENDÊMICAS

Número da ficha: _____/_____ (Para uso do Ministério da Saúde)
Data da solicitação: _____/_____/_____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE
Hospital ou instituição: _____
Médico solicitante: _____
CRM: _____ Telefone: (_____)_____ Celular: (_____)_____
Responsável pelo recebimento: _____
Cargo: _____ Telefone: (_____)_____ Celular: (_____)_____
Endereço para entrega: _____
CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE
Nome do paciente: _____
Nome da mãe: _____
Data de nascimento: ____/____/_____ Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino Peso: _____ kg
Endereço de procedência: _____
Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros)**:**
Início dos sinais e sintomas: _____/_____/_____
_____
_____
_____
_____
_____

Co-morbidades:
( ) Ausente ( ) Doença renal ( ) Doença cardíaca ( ) Doença hepática
( ) Doença onco-hematológica ( ) HIV/Aids Especificar: _____
Outras: _____

EXAME MICOLÓGICO: MATERIAL _____: ( ) Positivo ( ) Negativo
OUTROS:_____
DIAGNÓSTICO: (Especificar e anexar cópia do laudo)
_____
_____
_____

1

Verso:

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

Hemácias: _____x 106 Hematócrito: _____% Hemoglobina:_____ g/Dl
Plaquetas: _____ mm³ Leucócitos: _____ mm³ Neutrófilos:_____ mm³
AST/TGO: _____ U/L ALT/TGP: _____ U/L Bilirrubina total: ___mg/dL
Bilirrubina D:_____ mg/dL Ativ. de protrombina: ____ % Ureia: _____mg/dL
Creatinina: _____ mg/dL CD4_____céls/mm³
Outros: _____

TRATAMENTO(S) ESPECÍFICO(S) REALIZADO(S) (Solicitação individual)

( ) Virgem de tratamento
( ) Anfotericina B Desoxicolato — Dose total administrada: _____
( ) Anfotericina B complexo lipídico: Dose: _____mg/kg/dia — Dose total administrada: _____
( ) Anfotericina B lipossomal: Dose: _____mg/kg/dia — Dose total administrada: _____
( ) Itraconazol: Dose diária: — Tempo de tratamento: _____
( ) Fluconazol sol. injetável Dose diária: — Tempo de tratamento: _____
( ) Fluconazol cápsulas Dose diária: — Tempo de tratamento: _____
( ) Flucitosina Dose diária: — Tempo de tratamento: _____
( ) Voriconazol Dose diária: — Tempo de tratamento: _____

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRESCRITO:

Medicamento(s):_____

Dose(s) prescrita(s):_____

Tempo previsto de tratamento: _____**Quantitativo(s)** _____

Medicamento(s):_____

Dose(s) prescrita(s):_____

Tempo previsto de tratamento: _____**Quantitativo(s)** _____

NO CASO DE INDICAÇÃO DE FORMULAÇÃO LIPÍDICA DE ANFOTERICINA B

( ) Refratariedade à outro esquema terapêutico
Especificar:_____

_____
(Assinatura e carimbo do médico)

7

ARBOVIROSES DE IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

DENGUE

CHIKUNGUNYA

ZIKA

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

FEBRE AMARELA

FEBRE DO NILO OCIDENTAL

ARBOVIROSES DE IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

As arboviroses são doenças causadas por vírus que são transmitidos por artrópodes (mosquitos, carrapatos, flebotomíneos e percevejos) (Lopes *et al.*, 2014) e constituem um dos principais problemas de saúde pública, no contexto mundial, principalmente em zonas intertropicais, com registros de surtos e epidemias com relevante impacto à população ao longo dos anos.

No Brasil, os principais arbovírus de interesse humano e importância em saúde pública pertencem aos gêneros *Flavivirus* (dengue, Zika, febre amarela, febre do Nilo Ocidental e encefalite de Saint Louis), *Alphavirus* (chikungunya, Mayaro e das encefalites equinas do Leste, do Oeste e Venezuelana) e *Orthobunyavirus* (Oropouche). As doenças causadas por esses arbovírus apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas que podem variar desde infecções assintomáticas e oligossintomáticas até manifestações graves, com processos hemorrágicos e neurológicos que podem evoluir para o óbito.

A maior parte dos patógenos responsáveis por doenças infecciosas humanas têm origem zoonótica. Assim, muitas arboviroses são consideradas originariamente zoonoses que podem acometer humanos e serem mantidas na natureza em hospedeiros vertebrados, devida à transmissão biológica por meio de artrópodes hematófagos. Sendo assim, os ciclos dos arbovírus, geralmente, incluem um vetor artrópode e, pelo menos, um reservatório animal (Lima-Camara, 2016; Silva; Angerami, 2008).

A adaptação dos arbovírus aos seres humanos, eventualmente, torna desnecessário o reservatório animal para a manutenção do vírus na natureza (Silva; Angerami, 2008). Com a interferência humana no ambiente, associadas em sua maioria às atividades econômicas, muitos insetos vetores como os mosquitos, tornaram-se sinantrópicos, favorecendo a transmissão dos patógenos ao homem (Lima-Camara, 2016).

Dengue, chikungunya e Zika são transmitidas, principalmente, pelo mosquito vetor *Aedes aegypti,* espécie exótica introduzida no Brasil, que se adaptou as modificações ambientais ocasionadas pelo progresso urbano e desenvolvimentos das cidades (Consoli; Oliveira, 1994; Marcondes; Ximenes, 2016). Já a febre amarela, febre do Nilo Ocidental e as outras arboviroses, podem infectar outras espécies de animais (cavalos, macacos e aves silvestres) e possuem diferentes espécies de mosquitos responsáveis pela sua transmissão em ambiente rural e florestal (Hayes *et al.*, 2005; Vasconcelos, 2003).

Dessa forma, estas características influenciam na dispersão destas doenças virais e no acometimento da população humana, tendo características epidemiológicas distintas e merecendo uma atenção diferente para cada arbovirose pelas equipes de vigilância epidemiológica devido à possibilidade de urbanização das arboviroses silvestres (Possas *et al.*, 2018).

DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

CID-10: A90, A92.0, A92.8

CARACTERÍSTICAS GERAIS

As arboviroses são transmitidas pelo mosquito do gênero *Aedes*, especialmente, a espécie *Ae.aegypti*. São consideradas um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo a dengue a doença de maior relevância nas Américas.

Essas arboviroses apresentam como agente etiológico: o vírus dengue (DENV), que possui quatro sorotipos; o vírus chikungunya (CHIKV), um arbovírus artritogênico; o vírus Zika (ZIKV) que se mostrou potencialmente teratogênico, estando associado a casos graves de malformações congênitas.

Essas arboviroses, por compartilharem diversos sinais clínicos semelhantes e a dificuldade da suspeita inicial pelo profissional de saúde pode, em algum grau, dificultar a adoção de manejo clínico adequado e, consequentemente, predispor à ocorrência de formas graves, levando eventualmente a óbitos (Calvo *et al.*, 2016).

Além disso, as manifestações neurológicas relacionadas ao histórico de infecção viral prévia por arbovírus são uma realidade no País. As principais manifestações neurológicas em pacientes infectados incluem casos de encefalite, meningoencefalite, mielite e síndrome de Guillain-Barré (SGB).

AGENTES ETIOLÓGICOS

O DENV é um vírus de RNA pertencente ao gênero *Flavivirus* e família Flaviviridae. São conhecidos quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), cada qual apresentando distintos genótipos e linhagens. Com base nessa classificação, há de três a cinco grupos geneticamente diferentes dentro de cada sorotipo. Sabe-se que o vírus evoluiu com o passar do tempo e essa evolução contribuiu para o aumento da virulência nos seres humanos e sua distribuição no mundo (Pinho, 2013).

Assim como o DENV, o ZIKV é um vírus de RNA que pertence ao gênero *Flavivirus*, com duas linhagens virais descritas: a africana, subdividida em ocidental e oriental; e a asiática (Fabri, 2018). Existe a hipótese de que as cepas virais que se tornaram endêmicas surgiram após alteração genética no vírus da cepa Asiática, introduzida do Brasil em 2015 (Musso; Gubler, 2016).

O CHIKV, que também é um vírus de RNA, pertence ao gênero *Alphavirus* e família Togaviridae. Possui quatro genótipos: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Asiático e Oceano Índico (IOL). No Brasil, até o momento, foram detectados os genótipos: Asiático e ECSA (Petersen; Powers, 2016).

VETORES

Os mosquitos do gênero *Aedes*, pertencentes ao subgênero *Stegomyia*, estão envolvidos na transmissão de dengue, chikungunya e Zika, sendo que o *Ae.aegypti* é a principal espécie envolvida. Por ser uma espécie cosmopolita, está amplamente distribuída e disseminada em território nacional, principalmente, em ambientes urbanos (Consoli; Oliveira, 1994; Marcondes; Ximenes, 2016).

A espécie *Ae.albopictus* é responsável pela transmissão de DENV no continente asiático. Embora esteja presente nas Américas, até o momento, ainda não existe associação desse vetor na transmissão das arboviroses. No entanto, recentes publicações com detecção viral de DENV e ZIKV em mosquitos *Ae.albopictus*, sugeriram que essa espécie seja potencial transmissora de arbovírus já circulantes na população brasileira. Por isso, não pode ser desconsiderada pelos programas de controle. Também, está presente em regiões tropicais e subtropicais, podendo ser encontrada em latitudes temperadas, preferencialmente, no peridomicílio e em ambientes naturais ou modificados (Lopes *et al.*, 2014; Kraemer *et al.*, 2015; 2019; Rezende *et al.*, 2020).

MODO DE TRANSMISSÃO

Dengue, chikungunya e Zika podem ser transmitidos aos humanos por via vetorial, vertical e transfusional. A principal forma é a vetorial que ocorre pela picada de fêmeas de *Ae.aegypti* infectadas, no ciclo humano-vetor-humano. Na natureza, esses vírus são mantidos entre mosquitos, principalmente, por intermédio da transmissão transovariana (Lopes *et al.*, 2014).

Existem registros de transmissão vertical em humanos (gestante-feto) para essas arboviroses, no entanto, são raros os relatos dessa via de transmissão em relação à dengue. Se tratando de chikungunya, a transmissão perinatal pode ocorrer em caso de gestantes virêmicas, muitas vezes provocando infeção neonatal grave. No entanto, estudos apontam que a transmissão vertical por chikungunya é rara (Maroun *et al.*, 2008; Vouga *et al.*, 2019).

Em relação à Zika, a transmissão vertical pode ocorrer em diferentes idades gestacionais e resultar em amplo espectro de malformações no feto, incluindo aborto (Brito; Cordeiro, 2016; Yin *et al.*, 2016). Em outubro de 2015, um aumento atípico no número de casos de microcefalia entre recém-nascidos foi relatado no Brasil, sobretudo na Região Nordeste (Shuaib *et al.*, 2016). Posteriormente, estudos e investigações confirmaram a associação da microcefalia com o ZIKV (Nunes *et al.*, 2016). Diante desse cenário, em novembro de 2015, o Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (Espin) (Brasil, 2015), e, em fevereiro de 2016, a OMS declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WHO, 2016). A ESPIN por Zika foi considerada encerrada em julho de 2017, por meio da Portaria GM n.º 1.682, de 30 de julho de 2017 (Brasil, 2017a).

Para mais informações acerca da síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV (SCZ), consultar *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infeciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (Brasil, 2017b).

Essas arboviroses, também, podem ser transmitidas por via transfusional. Em 2016, foi confirmado o primeiro caso de transmissão de ZIKV por via transfusional no Brasil (PAHO, 2016a). Ainda, sabe-se que essa transmissão foi reconhecida para DENV, em 2008, no entanto, poucos casos foram documentados até hoje (Pozzeto *et al.*, 2015). Portanto, a real relevância dessa via de transmissão ainda necessita ser avaliada (Sabino *et al.*, 2016).

Além dessas três formas de transmissão, o ZIKV pode ser transmitido por via sexual de uma pessoa infectada (sintomática ou não) para seus parceiros, durante meses após a infecção inicial (Brito; Cordeiro, 2016; SakkaS *et al.*, 2018). Embora a transmissão sexual do ZIKV esteja bem documentada, seu impacto na transmissão global da doença permanece baixo (Vouga *et al.*, 2019).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO E TRANSMISSIBILIDADE

O processo de transmissão compreende um período de incubação intrínseco (PII), que ocorre no ser humano, e outro extrínseco, que acontece no vetor. Esses períodos se diferenciam, de acordo com o vírus envolvido na transmissão e, no caso do período de incubação extrínseco (PIE), também em função da temperatura ambiente (WHO, 2009).

Em relação ao DENV, o PII pode variar de quatro a dez dias. Após esse período, inicia-se o período de viremia no homem que, geralmente, se inicia um dia antes do aparecimento da febre e se estende até o quinto dia da doença (PAHO, 2016b).

O PII do CHIKV pode variar de 1 a 12 dias. O período de viremia no homem pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes do aparecimento dos sintomas (PAHO, 2017).

O PII do ZIKV é de dois a sete dias, em média. Estima-se que o período de viremia no homem se estende até o quinto dia do início dos sintomas (PAHO, 2017).

O vetor *Ae.aegypti* pode se infectar ao picar uma pessoa infectada no período virêmico, dando início ao PIE. Esse período corresponde ao tempo decorrido desde a ingestão de sangue virêmico pelo mosquito suscetível, até o surgimento do vírus na saliva do inseto (WHO, 2009). Em relação ao DENV e ao ZIKV, o PIE varia de 8 a 14 dias; para o CHIKV, o período é menor, de três a sete dias. O período de incubação é influenciado por fatores ambientais, especialmente, a temperatura. Após o PIE, o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (seis a oito semanas), sendo capaz de transmitir o vírus ao homem (PAHO, 2017).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade ao DENV no indivíduo é universal, portanto, uma vez que haja infecção, a imunidade adquirida é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). De outro modo, a imunidade cruzada (heteróloga) persiste temporariamente no indivíduo, ou seja, quando induzida por um sorotipo é apenas parcialmente protetora contra outros sorotipos e desaparece rapidamente (PAHO, 2016b).

A infecção primária ocorre em pessoas não previamente expostas a qualquer um dos sorotipos do DENV. Nessa situação, surgem os anticorpos do tipo IgM, que se elevam rapidamente, sendo detectáveis a partir do sexto dia. Em indivíduos que tiveram infecção prévia, por outro sorotipo de dengue (infecção secundária), os títulos de anticorpos do tipo IgG elevam-se rapidamente, com aumento mais tardio e menos marcado de anticorpos o tipo IgM (PAHO, 2016b).

À luz dos conhecimentos atuais, acredita-se que a imunidade desenvolvida para o CHIKV seja duradoura e protetora contra novas infecções, ainda que produzida por diferentes genótipos desse vírus. As evidências científicas disponíveis, até o momento, não permitem assegurar o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do ZIKV (PAHO, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de dengue, chikungunya e Zika estão discriminadas, a seguir:

a) Manifestações clínicas de dengue

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica e dinâmica, que pode apresentar um amplo espectro clínico, variando de casos assintomáticos a graves. No curso da doença, em geral debilitante e autolimitada, a maioria dos pacientes apresenta evolução clínica benigna e se recupera. Entretanto, uma parte deles pode evoluir para formas graves, inclusive óbitos (Brasil, 2016).

As infecções por dengue podem ser assintomáticas ou sintomáticas. As infecções clinicamente aparentes estão presentes em, aproximadamente, 25% dos casos e podem variar desde formas oligossintomáticas até formas graves, podendo levar o indivíduo ao óbito. Pode apresentar três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação (WHO, 2009; Brasil, 2016; PAHO, 2016b, 2017).

Fase febril

Nesta fase, a primeira manifestação é a febre, geralmente acima 38ºC (podendo variar também entre 39ºC e 40ºC), de início abrupto e com duração de dois a sete dias, associada a cefaleia, adinamia, astenia, mialgia, artralgia e dor retro-ocular. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia também podem se fazer presentes, havendo ocorrência desta última em um percentual significativo dos casos.

O exantema, presente em grande parte dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros, não poupando regiões palmares e plantares, também, podendo se apresentar sob outras formas – com ou sem prurido. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite.

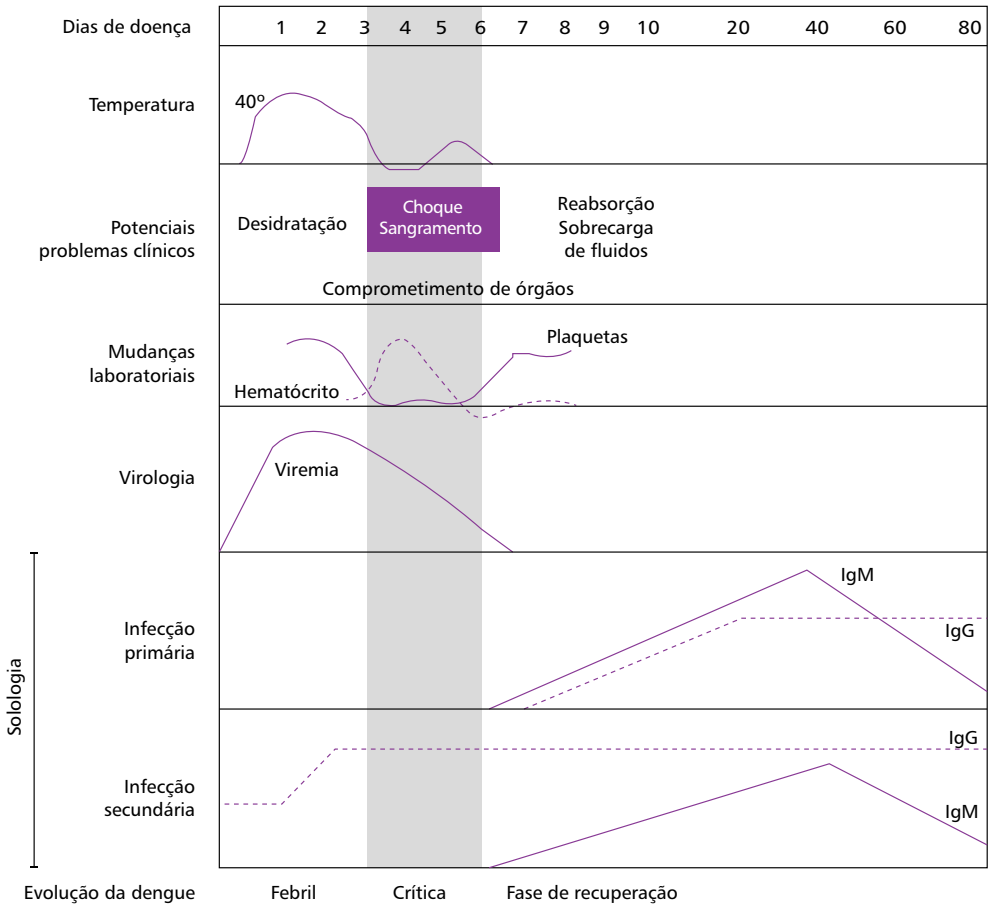
Fase crítica

A fase crítica tem início com o declínio da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença. Os sinais de alarme, quando presentes, ocorrem nessa fase. A maioria deles é resultante do aumento da permeabilidade capilar. Sem a identificação e o correto manejo nessa fase, alguns pacientes podem evoluir para as formas graves. Os sinais de alarme são assim chamados por sinalizarem o extravasamento de plasma e/ou hemorragias. Os sinais de gravidade, que caracterizam dengue grave, são o choque por extravasamento plasmático, hemorragias graves e disfunção grave de órgãos. Os sinais de alarme e gravidade podem levar o paciente a choque grave e óbito.

Medidas diferenciadas de manejo clínico e observação do paciente devem ser tomadas imediatamente, diante da percepção de sinais de alarme e gravidade.

A evolução clínica e laboratorial da dengue está descrita na Figura 1.

FIGURA 1 – Evolução clínica e laboratorial da dengue



Fonte: World Health Organization, 2009, com adaptações.

Dengue com sinais de alarme

Os sinais de alarme devem ser pesquisados na conduta clínica e a população deve ser orientada a procurar o serviço de saúde imediatamente na ocorrência deles. Os sinais de alarme são causados, prioritariamente, pelo aumento da permeabilidade vascular, que demonstra o deterioramento da condição clínica do paciente, podendo evoluir para choque devido ao extravasamento de plasma.

Os sinais de alarme são caracterizados principalmente por:

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

Dengue grave

As formas graves de dengue podem manifestar-se com extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos, com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica como no coração, pulmões, rins, fígado e no sistema nervoso central (SNC).

O quadro clínico é semelhante ao observado no comprometimento desses órgãos por outras causas. Derrame pleural e ascite podem ser clinicamente detectáveis, em função da intensidade do extravasamento e da quantidade excessiva de fluidos infundidos. O extravasamento plasmático também pode ser percebido pelo aumento do hematócrito, quanto maior sua elevação maior será a gravidade, pela redução dos níveis de albumina e por exames de imagem.

Choque: ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido através do extravasamento, o que geralmente ocorre entre os dias quatro ou cinco (com intervalo entre três e sete dias) de doença, podendo ser precedido por sinais de alarme. O período de extravasamento plasmático e choque leva de 24 a 48 horas, devendo a equipe assistencial estar atenta à rápida mudança das alterações hemodinâmicas. É de rápida instalação e curta duração, podendo levar o paciente ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas após instalado.

Os sinais de choque são:

- Pulso rápido e fraco.
- Hipotensão arterial.
- Pressão arterial (PA) convergente: diferença entre PAS e PAD ≤20 mmHg em crianças. Em adultos, o mesmo valor indica choque mais grave.
- Extremidades frias.
- Enchimento capilar lento.
- Pele úmida e pegajosa.
- Oligúria.
- Manifestações neurológicas, como agitação, convulsões e irritabilidade (em alguns pacientes).

Hemorragias graves: em alguns casos pode ocorrer hemorragia massiva sem choque prolongado sendo considerado um critério de dengue grave. Esse tipo de hemorragia, quando é do aparelho digestivo, é mais frequente em pacientes com histórico de úlcera péptica ou gastrite. No entanto, as hemorragias do aparelho digestivo, também, podem acontecer devido à ingestão de ácido acetil salicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (Aines) e anticoagulantes. Estes casos não estão obrigatoriamente associados à trombocitopenia e à hemoconcentração.

Disfunções graves de órgãos: o grave comprometimento orgânico, como hepatites, encefalites ou miocardites, pode ocorrer sem o concomitante extravasamento plasmático ou choque. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade. O acometimento grave do sistema nervoso pode ocorrer no período febril ou, mais tardiamente, na convalescença e tem sido relatado com diferentes formas clínicas: meningite linfomonocítica, encefalite, síndrome de Reye, polirradiculoneurite, polineuropatias, SGB e encefalite. É importante ressaltar que os agravos neurológicos associados à infecção por arbovírus devem ser notificados conforme o Sistema de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus (Brasil, 2017c).

Fase de recuperação

A fase de recuperação ocorre, após as 24-48 horas da fase crítica, quando uma reabsorção gradual do fluido que havia extravasado para o compartimento extravascular, esse processo de reabsorção é continuado nas 48-72 horas seguintes. Observa-se melhora do estado geral do paciente, retorno progressivo do apetite, redução de sintomas gastrointestinais, estabilização do estado hemodinâmico e melhora do débito urinário. Alguns pacientes podem apresentar um exantema, acompanhado ou não de prurido generalizado. Bradicardia e mudanças no eletrocardiograma são comuns durante esse estágio.

É importante ressaltar que fatores de risco individuais podem determinar a gravidade da doença, a exemplo da idade, da etnia e de doenças associadas, como asma brônquica, diabetes mellitus, anemia falciforme, hipertensão, além de infecções prévias por outros sorotipos. Crianças mais novas podem ser menos competentes que os adultos para compensar o extravasamento capilar e, consequentemente, possuem maior risco de evoluir para o choque.

Dengue em crianças

A infecção pode ser assintomática, apresentar-se como síndrome febril aguda ou ainda com sinais e sintomas inespecíficos, tais como, adinamia, astenia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nesses casos, os critérios epidemiológicos ajudam no diagnóstico clínico. Em menores de 2 anos de idade, os sinais e os sintomas de dor podem se manifestar por choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos frequentes nessa faixa etária. Consequentemente, o início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica. O agravamento nessas crianças, em geral, é mais rápido que no adulto, no qual os sinais de alarme são mais facilmente detectados (Abe *et al.*, 2012; Brasil, 2016).

Dengue em gestantes

Devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue e necessitam de observação rigorosa, independentemente da gravidade da doença. O médico deve estar atento aos riscos para a mãe e o concepto. Em relação à mãe, os riscos da infecção estão principalmente relacionados ao aumento de sangramentos de origem obstétrica e às alterações fisiológicas da gravidez, que podem interferir nas manifestações clínicas da doença. Gestantes com sangramento, independentemente do período gestacional, devem ser questionadas quanto à presença de febre ou histórico de febre nos últimos sete dias. Estudo recente realizado no Brasil aponta que a letalidade por dengue entre as gestantes é superior à da população de mulheres em idade fértil não gestantes, com maior risco de óbito no terceiro trimestre de gestação. Adicionalmente, outras publicações brasileiras indicam que gestantes com infecção sintomática têm risco aumentado para ocorrência de morte fetal e nascimento de prematuro, embora sem a evidência de baixo peso ao nascer ou malformações congênitas (WHO, 2009; Brasil, 2016; PAHO, 2016b; Nascimento *et al.*, 2017; Paixão *et al.*, 2017).

Dengue em idosos

Indivíduos acima de 65 anos estão mais sujeitos à hospitalização e ao desenvolvimento de formas graves da doença. É importante lembrar que os idosos são mais vulneráveis às complicações decorrentes de dengue, entre outros aspectos, por possuírem sistema imunológico menos eficiente, pela possível existência de doenças associadas e até pelo fato de se desidratarem com mais facilidade. Dessa forma, a avaliação clínica deve ser criteriosa, a fim de se evitarem complicações pela demora na identificação e no tratamento da infecção grave por dengue, quando presente (WHO, 2009; Rowe *et al.*, 2014; Brasil, 2016; PAHO, 2016b; LEE *et al.*, 2017).

Para mais informações sobre manifestações clínicas e manejo clínico da dengue, consultar: *Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança* (Brasil, 2016).

b) Manifestações clínicas de chikungunya

A doença no paciente pode evoluir em três fases: febril ou aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda tem duração de 5 a 14 dias. A fase pós-aguda tem um curso de até três meses. Caso os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença, considera-se instalada a fase crônica. Em mais de 50% dos casos, a artralgia torna-se crônica, podendo persistir por anos (Borgherini *et al.*, 2008).

Fase aguda

Também conhecida como fase febril, é caracterizada principalmente por febre alta de início súbito (>38,5ºC) e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente, acompanhada de dorsalgia, exantema, cefaleia, mialgia e fadiga, com duração variável. Afeta todos os grupos etários e ambos os sexos. Essa fase pode durar de dias a algumas semanas (Brasil, 2017d).

A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica e possui curta duração. No entanto, a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas, como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa (Brasil, 2017d).

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda, podendo estar acompanhada de edema do membro afetado. Normalmente, a dor é poliarticular, bilateral e simétrica, embora possa haver assimetria, principalmente, em relação à sua intensidade. Acomete grandes e pequenas articulações e abrange, com maior frequência, as regiões mais distais. Pode haver edema periarticular, e este, quando presente, normalmente está associado à tenossinovite. Na fase aguda da poliartralgia, tem se observado dor ligamentar.

A mialgia, quando presente, geralmente é de intensidade leve a moderada. A rigidez articular matinal é uma queixa frequente, assim como limitação para realizar atividades cotidianas, tais como higiene pessoal e tarefas domésticas (Brasil, 2017d).

Em geral, o exantema é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e surge do segundo ao quinto dia, após o início da febre. Afeta principalmente o tronco e as extremidades, incluindo palmas das mãos e plantas dos pés, podendo atingir a face. O prurido pode estar presente e ser generalizado ou apenas localizado na região palmoplantar. Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nessa fase: dermatite esfoliativa, lesões vesiculobolhosas (principalmente nas crianças), hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais (Brasil, 2017d).

Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda de chikungunya são dor retro-ocular, calafrios, conjuntivite não purulenta, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Pode haver linfadenomegalias associadas (Brasil, 2017d).

Cabe ressaltar que na fase aguda é observada a descompensação de comorbidades. Além disso, estudos realizados durante epidemia no Caribe demonstraram que 37% dos idosos podem não apresentar febre. Essa informação pode ser importante, particularmente nesse grupo, que tem um risco maior de evoluir com gravidade.

Fase pós-aguda

Na fase pós-aguda, normalmente, a febre geralmente desaparece (no entanto, existem relatos na literatura e recorrência da febre). Pode haver melhora da artralgia (com ou sem recorrências) persistência ou agravamento desta, incluindo poliartrite distal, e tenossinovite hipertrófica pós-aguda nas mãos (mais frequentemente nas falanges e nos punhos) e nos tornozelos. A síndrome do túnel do carpo pode ocorrer como consequência da tenossinovite hipertrófica, sendo muito frequente nas fases pós-aguda e crônica.

O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Pode-se ainda encontrar astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular

periférica, fadiga, alopecia e sintomas depressivos. Caso os sintomas persistam por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica.

Fase crônica

Caracterizada pela persistência ou recorrência dos sinais e dos sintomas, principalmente dor articular, musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nessa fase. A prevalência da fase crônica é bastante variável, podendo atingir mais de 50% dos pacientes. Os principais fatores de risco para a cronificação descritos até esse momento são: idade acima de 45 anos, artropatia preexistente e maior intensidade do quadro na fase aguda.

O acometimento articular ocorre, frequentemente, nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizando-se por dor com ou sem edema, limitação de movimento e rigidez articular matinal, podendo levar à deformidade ao longo dos anos. O acometimento é poliarticular e simétrico, embora possa ser assimétrico e monoarticular. Também, há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Ocasionalmente, articulações incomuns, como temporomandibulares e esterno claviculares, são afetadas. Com frequência razoável, são observadas manifestações decorrentes da síndrome do túnel do carpo, tais como dormência e formigamento das áreas inervadas pelo nervo mediano, além de fascite plantar. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva, semelhante à artrite psoriática ou reumatoide.

Outras manifestações descritas são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, fenômeno de Raynaud (vasoconstrição de vasos sanguíneos, principalmente os periféricos, que resulta na redução do fluxo sanguíneo e cianose da pele, após exposição ao frio, ou situação de estresse extremo), alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. A fase crônica pode ter tempo de duração superior a quatro anos (Brasil, 2017d).

Formas atípicas e graves de chikungunya

As manifestações atípicas de chikungunya são caracterizadas pelo surgimento de manifestações clínicas menos frequentes, conforme descrito no Quadro 1 (Brasil, 2014; Godaert *et al.*, 2017a). Um caso atípico é considerado grave quando requer hospitalização (Rajapakse *et al.*, 2010).

QUADRO 1 – Manifestações de formas atípicas de chikungunya

SISTEMA/ÓRGÃO	MANIFESTAÇÕES
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, SGB, síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias.
Olhos	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte.
Cardiovascular	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia e instabilidade hemodinâmica
Pele	Hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas e ulcerações aftosa-like.
Rins	Nefrite e insuficiência renal aguda.
Outros	Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal.

Fonte: Rajapakse *et al.*, 2010, com adaptações.

As formas graves da infecção pelo CHIKV acometem, com maior frequência, pacientes com doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, asma, cardiopatia, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia), crianças menores de 2 anos, pacientes com idade acima de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos, considerados grupos específicos para o manejo e diagnóstico laboratorial da doença. Para mais informações, consultar: *Chikungunya: manejo clínico* (Brasil, 2017d).

> As manifestações atípicas e as doenças associadas listadas anteriormente estão relacionadas ao maior risco de evolução para o óbito, por isso, esses grupos devem preferencialmente ser encaminhados para diagnóstico laboratorial por métodos diretos e devem ter prioridade na assistência e investigação dos casos.

Todo paciente que apresentar sinais clínicos e/ou laboratoriais que indiquem a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou risco de morte deve ser considerado como forma grave da doença. Durante epidemias, um cuidado especial dever ser tomado na investigação de possíveis quadros graves de chikungunya, que podem dar entrada em hospitais, **sem suspeita anterior** de chikungunya. Essa situação pode levar ao manejo inadequado do paciente e o quadro evoluir para o óbito.

Deve-se ficar atento para o aparecimento de quadros neurológicos, tais como encefalite viral aguda, encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa viral aguda, neurite óptica, SGB, entre outros associados aos quadros de chikungunya.

Chikungunya em idosos

Ressalta-se que os idosos são grupos de risco para gravidade e óbito por chikungunya, na presença ou ausência de doenças associadas (Godaert *et al.*, 2017a). Exames realizados em Ilhas do Caribe apontam que 16% dos casos confirmados de chikungunya que procuraram assistência não apresentaram febre, 32% não apresentaram dor articular, 20% apresentaram formas graves e 30% apresentaram formas atípicas. Assim, os critérios de definição de caso suspeito devem ser flexibilizados para esse grupo etário, com o objetivo de não se perder a oportunidade de diagnóstico e de tratamento. Destaca-se a importância para os casos de idosos com dificuldades de autonomia e acesso ao serviço de saúde (risco social) (Godaert *et al.*, 2017b).

Chikungunya em gestantes e neonatos

Em relação às gestantes, a infecção pelo CHIKV não modifica o curso da gravidez. Não há evidências de efeitos teratogênicos, embora haja raros relatos de abortamento espontâneo. Mães acometidas por chikungunya no período perinatal podem transmitir o vírus aos recém-nascidos no momento do parto. Ao que tudo indica, a cesariana não altera o risco da transmissão e o vírus não é transmitido pelo aleitamento materno (Fritel *et al.*, 2010).

Para os neonatos de mães infectadas próximo ao parto, há o risco de transmissão vertical de aproximadamente 50% (Brasil, 2017d). O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sintomas a partir do quarto dia (três a sete dias), incluindo presença de febre, síndrome álgica, recusa da mamada, exantemas, descamação, lesões vesiculobolhosas e edema de extremidades.

As formas graves são mais frequentes nos recém-nascidos, como surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos são mais frequentes nessa faixa etária e incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias. As infecções perinatais podem levar a sequelas neurológicas com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou óbito.

Em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos apresentados durante a infecção pelo CHIKV, o diagnóstico específico e o diagnóstico diferencial são importantes para fins de vigilância.

c) Manifestações clínicas de Zika

A infecção pelo ZIKV pode apresentar ou não sintomas. Quando sintomática, pode apresentar quadro clínico variável, desde manifestações brandas e autolimitadas até complicações neurológicas e malformações congênitas (Kazmi *et al.*, 2020).

Estudos recentes indicam que mais de 50% dos pacientes infectados por Zika tornam-se sintomáticos. O período de incubação da doença varia de dois a sete dias. Na maioria das vezes, a doença é autolimitada, durando aproximadamente de quatro a sete dias, podendo ser comumente caracterizada pelas seguintes manifestações: exantema (geralmente pruriginoso e maculopapular craniocaudal) de início precoce, conjuntivite não purulenta, artralgia, edema periarticular, cefaléia, linfonodomegalia, astenia e mialgia. A febre pode ser baixa (≤38,5°C) ou ausente (Shuaib *et al.*, 2016).

O prurido em indivíduos sintomáticos é relevante, podendo afetar suas atividades cotidianas e o sono. A artralgia, que geralmente surge em forma de poliartralgia, é menos intensa quando comparada à que ocorre em indivíduos acometidos por chikungunya. Embora não se tenha, até o momento, observado a cronicidade dessa condição, os sintomas articulares em alguns casos podem se estender por até 30 dias de seu início, com um padrão recidivante (Shuaib *et al.*, 2016).

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Essa forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou malformações congênitas (Albuquerque *et al.*, 2018).

Para mais informações acerca da síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV, consultar *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (Brasil, 2017b).

Deve-se ficar atento para o aparecimento de quadros neurológicos, tais como encefalite viral aguda, encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa viral aguda, neurite óptica, SGB, entre outros.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial de arboviroses pode ser realizado por meio de técnicas laboratoriais que correspondem a métodos diretos e indiretos. Os métodos descritos neste Guia são aqueles utilizados pelas equipes de Vigilância em Saúde como ferramenta para diagnóstico, manejo clínico e encerramento de casos. Cabe salientar que, além dos métodos laboratoriais, a investigação epidemiológica dos casos deve ser exaustiva e levar em consideração demais informações complementares.

É importante observar que, em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de a suspeita inicial ser dengue, que **a testagem seja iniciada por métodos diretos** em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas (Brasil, 2021).

Embora a oportunidade de amostras laboratoriais para métodos diretos mais adequados seja até o 5º dia de sintomas, amostras de urina podem ser utilizadas para confirmar a infecção viral até o 15º dia. Assim, esgotando-se as possibilidades de positividade por meio dos métodos diretos, uma nova amostra deve ser coletada a partir do sexto dia do início de sintomas, para realização de sorologia IgM. As amostras não reagentes e/ou negativas aos métodos empregados deverão ser testadas inicialmente para dengue e, posteriormente, para chikungunya.

Em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas e da cocirculação de dengue, Zika e chikungunya, a exemplo do que já foi discutido neste documento sobre a confirmação laboratorial de dengue, recomenda-se, em caso de suspeita principal de chikungunya, **iniciar a testagem para essa doença por meio de provas diretas** em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas, e, se estas forem negativas, testar para dengue e posteriormente para Zika. Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso existente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente (Brasil, 2021).

O diagnóstico laboratorial específico na fase crônica da infecção pelo CHIKV é feito por meio da sorologia. É importante o diagnóstico diferencial com outras doenças que têm acometimento articular, razão pela qual se deve investigar marcadores de atividade inflamatória e imunológica.

Exames específicos

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células e camundongos recém-nascidos).
- Pesquisa de genoma do vírus dengue, chikungunya e Zika por transcrição reversa seguida por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR).
- Para dengue, a proteína não estrutural 1 (NS1) é uma glicoproteína altamente conservada, presente em altas concentrações no soro de pacientes infectados pelo vírus, razão pela qual pode ser identificado logo após o surgimento dos sintomas na fase aguda da doença e antes do aparecimento de anticorpos específicos.

Métodos indiretos

- Pesquisa de anticorpos IgM e IgG por testes sorológicos (ensaio imunoenzimático – ELISA).
- Demonstração de soroconversão nos títulos de anticorpos por Inibição da Hemaglutinação (IH) (não reagente → reagente por IH).
- Alteração de 4x no título do Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) em amostras pareadas de fases convalescentes, sendo a primeira coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a segunda coleta após 15 dias da primeira coleta.
- Anatomia patológica: estudo anatomopatológico seguido de histopatologia e pesquisa de antígenos virais por meio de imuno-histoquímica (IHQ).

É importante ressaltar que a **pesquisa de antígenos NS1, realizada pelo exame sorológico por ELISA para dengue, é recomendada para encerramento de casos. Conforme as orientações técnicas vigentes emitidas por órgãos competentes, os testes rápidos imunocromatográficos (*point-of-care test*) de qualquer tipo, correspondem a testes de triagem, não sendo considerados como ferramentas para o encerramento de casos de arboviroses.** Portanto, atualmente, os testes rápidos imunocromatográficos de **pesquisa de antígeno NS1 não são adequados para encerramento de casos**.

Ademais, os casos que atendam à definição de caso de dengue, chikungunya e Zika que façam parte dos seguintes grupos: gestantes, neonatos, crianças (primeira infância), idosos, pacientes imunossuprimidos, aqueles com comorbidades descompensadas, pacientes graves e hospitalizados devem ter suas amostras direcionadas para diagnóstico por métodos diretos, prioritariamente.

As informações sobre a coleta e o acondicionamento adequado das amostras estão descritas no Anexo A.

Exames inespecíficos

O hematócrito, a contagem de plaquetas e a dosagem de albumina auxiliam na avaliação e no monitoramento dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme ou gravidade.

Com relação à chikungunya, as alterações laboratoriais durante a fase aguda, são inespecíficas. Leucopenia com linfopenia menor que 1.000 cels/mm^3 é a observação mais frequente. A trombocitopenia inferior a 100.000 cels/mm^3 pode ocorrer, sendo menos frequente que na dengue. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa (PCR) encontram-se geralmente elevadas, podendo permanecer assim por algumas semanas. Outras alterações podem ser detectadas, como elevação discreta das enzimas hepáticas, da creatinina e da creatinofosfoquinase (CPK). Ainda, considerando-se a necessidade de prescrição de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides (Aine) na fase pós-aguda, os seguintes exames devem ser solicitados: ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), eletrólitos, glicemia de jejum e hemograma.

Na fase crônica da chikungunya é importante avaliar o paciente antes da introdução do metotrexato e da hidroxicloroquina para os casos de artrite. Isso porque é importante afastar a tuberculose ativa e as hepatites virais (metotrexato) e as retinopatias (hidroxicloroquina). Por essa razão, os seguintes exames (entre outros) são necessários: HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, PPD, raio X de tórax, fundoscopia ocular. É importante ressaltar que o manejo desses casos mais complexos deve ser realizado por médico capacitado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No atual cenário epidemiológico do Brasil, com confirmação de casos autóctones de chikungunya desde 2014 e de Zika em 2015, algumas particularidades a respeito do diagnóstico diferencial dos sinais e sintomas entre dengue e essas doenças merecem destaque (Quadro 2).

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e Zika

SINAIS/SINTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA
Febre (duração)	Febre alta (>38ºC) 2-7 dias	Sem febre ou febre baixa (<38ºC) 1-2 dias subfebril	Febre alta (>38,5º C) 2-3 dias
Exantema	Surge do 3º ao 6º dia	Surge no 1º ou 2º dia	Surge no 2º ao 5º dia
Mialgias (frequência)	+ + +	+ +	+ +
Artralgia (frequência)	+	+ +	+ + +
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/moderado	Moderado/intenso
Edema da articulação (frequência)	Raro	Frequente	Frequente
Edema da articulação (intensidade)	Leve	Leve	Moderado/intenso
Conjuntivite	Raro	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+ + +	+ +	+ +
Linfonodomegalia	+	+ + +	+ +
Discrasia hemorrágica	+ +	Ausente	+
Acometimento neurológico	+	+ + +	+ +
Leucopenia	+ + +	+ +	+ +
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+ + +	+	+ +

Fonte: Brito e Cordeiro, 2016, com adaptações.

Sobre o diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e Zika e outras doenças ou síndromes clínicas, consulte o Anexo B.

TRATAMENTO

Informações sobre possíveis tratamentos de dengue, chikungunya e Zika, estão disponíveis a seguir:

TRATAMENTO DE DENGUE

Baseia-se principalmente na reposição volêmica adequada, levando-se em consideração o estadiamento da doença (grupos A, B, C e D) segundo os sinais e os sintomas apresentados pelo paciente, assim como no reconhecimento precoce dos sinais de alarme. É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático, para correção rápida com infusão de fluidos. Quanto ao tipo de unidade de saúde adequada ao atendimento dos pacientes de dengue, deve-se levar em consideração a classificação de risco e o estadiamento da doença, seguindo as indicações do Quadro 3 (Brasil, 2016; PAHO, 2016b, 2017).

QUADRO 3 – Grupos de estadiamento clínico dos pacientes suspeitos de dengue

GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
Ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas e prova do laço negativa.	Sangramento de pele espontâneo (petéquias) ou induzido (prova do laço positiva).	Presença de algum sinal de alarme e sinais de gravidade ausentes.	Presença de sinais de choque, desconforto respiratório.
Ausência de sinais de alarme.	Ausência de sinais de alarme.	Pacientes devem ter acompanhamento em leito de internação até a estabilização.	Comprometimento grave de órgãos.
Sem comorbidades, sem risco social ou condições clínicas especiais.	**Grupos específicos:** a) lactentes, gestantes e adultos com idade >65 anos; ou b) comorbidades (hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc), doenças hematológicas crônicas, doença renal crônica, doença ácido-péptica, hepatopatias e doenças autoimunes); e/ou c) risco social.	**Observação:** devem ser atendidos, inicialmente, em qualquer serviço de saúde, independentemente de nível de complexidade, sendo obrigatória a hidratação venosa rápida, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência. Se não houver melhora clínica e laboratorial, conduzir como grupo D.	Manifestações hemorrágicas graves.
Acompanhamento ambulatorial.	Acompanhamento em unidade de saúde com leitos de observação até resultados de exames e realizada a reavaliação clínica.	Acompanhamento em leito de internação até estabilização e critérios de alta, por um período mínimo de 48 horas.	Acompanhamento em leito de UTI até estabilização (mínimo de 48 horas), e, após estabilização, permanecer em leito de internação.
Observação: nos lactentes, alguma irritabilidade e choro persistente podem ser a expressão de sintomas, como cefaleia e algias.			

Fonte: Brasil, 2016, com adaptações.

Deve-se manter avaliação clínica contínua de todos os pacientes hospitalizados, registrando-se sinais vitais, diurese, controle hídrico, assim como os sinais de alarme. O estadiamento do paciente em relação ao quadro apresentado determina as decisões clínicas, laboratoriais, de hospitalização e terapêuticas, pois o paciente pode, durante a evolução da doença, passar de um grupo a outro em curto período de tempo.

Para mais informações do manejo do paciente, consultar: *Dengue – diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança* (Brasil, 2016).

TRATAMENTO DE CHIKUNGUNYA

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para chikungunya (OPS, 2011). A terapia utilizada é analgesia e suporte. É necessário estimular a hidratação oral dos pacientes. A escolha das drogas deve ser feita após avaliação do paciente, com aplicação de escalas de dor apropriadas para cada faixa etária e respectiva fase da doença.

Os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides não devem ser utilizados na fase aguda da doença. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado na fase aguda, pelo risco de síndrome de Reye e de sangramento.

É necessário estar atento à avaliação hemodinâmica para a instituição de terapia de reposição de volumes e do tratamento de complicações. Igualmente importante é avaliar a existência de disfunção renal, sinais e sintomas neurológicos, insuficiência hepática, acometimento cardíaco, hemoconcentração e plaquetopenia.

Recomenda-se tratamento não farmacológico, concomitante ao tratamento farmacológico, por meio de fisioterapia e/ou de exercícios de intensidade leve ou moderada e de crioterapia.

Atenção especial deve ser dada aos casos em que as doenças associadas estejam presentes. A doença de base pode descompensar e contribuir para a ocorrência de óbitos.

É importante o acompanhamento diário das gestantes com suspeita de chikungunya (fase aguda), pelo risco de sofrimento fetal. Todos os recém-nascidos cujas mães tiveram sintomas iniciados em até sete dias antes do parto devem ser mantidos internados para observação, pelo período de até sete dias, acompanhados da mãe.

Para mais informações sobre o manejo do paciente, consultar *Chikungunya: manejo clínico* (Brasil, 2017d).

Desde a emergência do chikungunya no Brasil, tem sido descrita a ocorrência de casos graves e óbitos por esse arbovírus. No entanto, em algumas situações a Vigilância Epidemiológica tem tido dificuldades de identificar e diagnosticar cada um desses casos. O reconhecimento individual é importante para o melhor conhecimento da doença e para se evitarem óbitos. Sendo assim, é fundamental que as equipes de Vigilância em Saúde criem estratégias a fim de sensibilizar a rede de assistência para investigar os óbitos potencialmente associados ao chikungunya, tendo em mente que se trata de uma doença ainda pouco conhecida da maior parte dos profissionais e, portanto, pode haver dificuldades no reconhecimento das formas graves. Essas estratégias podem

incluir busca ativa de pacientes graves em unidades de terapia intensiva e serviço de verificação de óbitos (SVO), com quadros compatíveis com chikungunya.

Deve-se ter em mente que uma parcela significativa dos pacientes idosos, com maior risco de óbito, pode não apresentar dores articulares ou febre, dificultando ainda mais o diagnóstico.

TRATAMENTO DE ZIKA

Ainda não existe antiviral disponível para tratamento da infecção pelo ZIKV. Até o momento, existem poucos guias clínicos específicos para o manejo dos casos de Zika (PAHO, 2017).

Para os quadros sintomáticos, aplicam-se as seguintes medidas:

- Repouso relativo, enquanto durar a febre.
- Estímulo à ingestão de líquidos.
- Administração de paracetamol ou dipirona em caso de dor ou febre.
- Não administração de ácido acetilsalicílico.
- Administração de anti-histamínicos.
- Recomendação ao paciente para que retorne imediatamente ao serviço de saúde, em casos de sensação de formigamento de membros ou alterações do nível de consciência (para investigação de SGB e de outros quadros neurológicos).
- Ante a queixa de alteração visual, encaminhamento ao oftalmologista para avaliação e tratamento.

Devem-se avaliar cuidadosamente os sinais de alarme compatíveis com a dengue e, se presentes, conduzir como dengue.

Gestantes com suspeita de Zika devem ser acompanhadas conforme protocolos vigentes para o pré-natal, desenvolvidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Informações disponíveis em: *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infeciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (Brasil, 2017b).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Compete à Vigilância Epidemiológica desempenhar um rol de atividades, entre as quais estão: (i) notificar e investigar oportunamente os casos suspeitos de dengue, chikungunya e Zika, para acompanhar, de forma contínua, a evolução temporal desses agravos, e detectar efetivamente mudanças no padrão de ocorrência, surtos e epidemias; (ii) realizar análises epidemiológicas descritivas dos casos, em função de variáveis relacionadas à pessoa, tempo e espaço; (iii) integrar as informações de vigilância de casos, vigilância entomológica e vigilância laboratorial; e (iv) promover a integração entre as áreas de controle vetorial, assistência e demais entes que atuam na prevenção e no controle das arboviroses, visando à adoção de medidas pertinentes capazes de controlar e/ou impedir a transmissão, quando possível, e de reduzir a magnitude, a gravidade e a mortalidade por estas doenças (Brasil, 2002, 2009).

AÇÕES E ATIVIDADES

As ações e as atividades realizadas no âmbito da Vigilância em Saúde são (Brasil, 2002, 2009):

- Construir, manter, alimentar e retroalimentar sistemas de informações de dengue, chikungunya e Zika, visando ao acompanhamento dessas arboviroses e à construção de indicadores epidemiológicos para orientar ações, avaliar efetividade dos programas de prevenção e controle, assim como apoiar estudos e pesquisas voltadas ao aprimoramento da vigilância e do controle.
- Monitorar a ocorrência de casos graves de dengue, chikungunya e Zika, assim como as manifestações atípicas de chikungunya e a cronicidade da doença, a ocorrência de Zika em gestantes e os casos de manifestações neurológicas, possivelmente, relacionados à infecção prévia por esses arbovírus.
- Contribuir para a redução da magnitude de ocorrência de dengue, chikungunya e Zika, por meio da identificação oportuna de áreas com maior número de casos, visando orientar ações integradas de prevenção, controle e organização da assistência.
- Investigar oportunamente os óbitos suspeitos ou confirmados de dengue, chikungunya e Zika, mediante identificação de seus possíveis determinantes e definição de estratégias para aprimoramento do manejo adequado e oportuno aos casos, evitando a ocorrência de novos óbitos.
- Fornecer indicadores epidemiológicos e entomológicos que apoiem o desenvolvimento das ações de controle dessas arboviroses, bem como, monitorar a situação em saúde e da gestão no território
- Realizar monitoramento para detecção oportuna da circulação viral de dengue, chikungunya e Zika, incluindo alerta para possíveis mudanças no padrão de circulação desses arbovírus.

As vigilâncias epidemiológicas de dengue, chikungunya e Zika serão especificadas separadamente.

Vigilância epidemiológica de dengue

Definição de caso

Caso suspeito de dengue

Indivíduo que resida em área onde se registrem casos de dengue ou que tenha viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão ou presença de *Ae.aegypti*. Deve apresentar febre (alta, podendo variar de 38ºC a 40ºC), usualmente entre dois e sete dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

- Náusea/vômitos.
- Exantema.
- Mialgia/artralgia.
- Cefaleia/dor retro-orbital.
- Petéquias/prova do laço positiva.
- Leucopenia.

Também, pode ser considerado caso suspeito de dengue, toda criança proveniente de (ou residente em) área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre dois e sete dias, e sem sinais e sintomas indicativos de outra doença.

Caso suspeito de dengue com sinais de alarme

É todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme:

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua ou sensibilidade.
- Vômitos persistentes.
- Acúmulo de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico).
- Hipotensão postural e/ou lipotimia.
- Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal.
- Letargia/irritabilidade.
- Sangramento de mucosa.
- Aumento progressivo do hematócrito.

Caso suspeito de dengue grave

É todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das condições a seguir:

- Choque ou desconforto respiratório em função do extravasamento grave de plasma.
- Choque evidenciado por taquicardia, pulso débil ou indetectável, taquicardia, extremidades frias e tempo de perfusão capilar >2 segundos, e pressão diferencial convergente <20 mmHg, indicando hipotensão em fase tardia.
- Sangramento grave segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa e sangramento do sistema nervoso central).
- Comprometimento grave de órgãos, a exemplo de dano hepático importante (AST/ALT>1.000 U/L), do sistema nervoso central (alteração da consciência), do coração (miocardite) ou de outros órgãos.

Caso confirmado

Confirmado por critério laboratorial

É aquele que atende à definição de caso suspeito de dengue e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

- ELISA NS1 reagente.
- Isolamento viral positivo.
- RT-qPCR detectável (até o quinto dia de início de sintomas da doença).
- Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do sexto dia de início de sintomas da doença).
- Aumento ≥4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou teste IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente).

Quando o resultado sorológico for inconclusivo, o PRNT pode ser utilizado em casos graves, óbitos, eventos adversos de vacina, entre outros, após avaliação dos laboratórios em conjunto com a Vigilância Epidemiológica.

Os testes sorológicos utilizados para o diagnóstico de dengue **devem ter seus resultados interpretados com cautela**. Cabe destacar que os níveis de anticorpos da classe IgM contra o DENV alcançam seu pico dentro de duas semanas após o início dos sintomas. Embora nas semanas subsequentes esses níveis diminuam, os anticorpos podem ser detectados por até 90 dias em infecções primárias. Por isso, mesmo que uma amostra tenha sido coletada em período adequado, de indivíduo que atenda à definição de caso suspeito, um **resultado negativo não exclui de imediato o diagnóstico de dengue**, dado que, em alguns casos, os níveis de IgM são detectáveis somente após o décimo dia de início de sintomas. Nesses casos, é indicada a coleta de uma segunda amostra do paciente.

Os casos de dengue que evoluem para óbito também podem ser confirmados por estudo anatomopatológico, seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica (IHQ), mediante coleta imediata de fragmentos/tecidos de vísceras (no máximo 48 horas após o óbito). Cabe ressaltar que mesmo os casos graves com prognóstico desfavorável/fechado, devem ter suas amostras coletadas ainda em vida, prioritariamente por métodos diagnósticos diretos.

Em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, chikungunya e Zika, recomenda-se – em caso de a suspeita principal ser dengue – que a testagem seja iniciada, quando possível, por métodos diretos (RT-PCR, isolamento viral ou ELISA NS1) e, posteriormente, indiretos (sorologia ELISA IgM, PRNT e IH), observando-se os períodos adequados para as respectivas coletas. Esgotadas essas possibilidades, as amostras negativas e/ou não reagentes aos métodos empregados deverão ser testadas para Zika e, posteriormente, para chikungunya.

Em um cenário de cocirculação de DENV, ZIKV e CHIKV, que pode ser realidade em um grande número de municípios no Brasil, se faz necessária a investigação por métodos diretos para detecção desses vírus. Em relação ao diagnóstico sorológico, existe a possibilidade de reação cruzada por meio da sorologia IgM entre o DENV e o ZIKV. Dessa forma, recomenda-se que as amostras sejam testadas em paralelo para as duas doenças, também, com o objetivo de reduzir o número de falso-positivos. As amostras negativas para dengue e Zika deverão ser testadas, posteriormente, para chikungunya.

Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso vigente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente. As interpretações possíveis dos resultados de pesquisa de anticorpos IgM são listadas a seguir.

- Casos que atendam à definição de caso de dengue e que apresentem sorologia IgM reagente para dengue e reagente para Zika podem ser interpretados como infecção recente por dengue e/ou Zika, reação cruzada ou coinfecção.
- Nos casos com sorologia IgM não reagente para dengue e não reagente para Zika, recomenda-se testagem para chikungunya. Caso o resultado seja reagente, confirma infecção recente por chikungunya.
- Nos casos com sorologia IgM não reagente para dengue, chikungunya e Zika, descarta-se infecção recente por estes arbovírus e encerra-se a investigação.

Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos agudos de dengue podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto gestantes, crianças, pacientes com manifestações neurológicas, idosos, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos e óbitos, que devem ocorrer por critério laboratorial.

Confirmado por critério clínico-epidemiológico

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou em casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial e espaço-temporal dos casos confirmados.

Para fins de encerramento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), os seguintes aspectos devem ser considerados pela equipe técnica de Vigilância Epidemiológica:

- Os casos que apresentarem resultado laboratorial sorológico ELISA IgM reagente para dengue e Zika devem ser exaustivamente investigados antes de serem encerrados no Sinan. Para tanto, devem ser observadas as diferenças de manifestações clínicas entre as duas doenças (Quadro 2), considerando-se a história clínica do indivíduo, assim como a situação epidemiológica local. Essa orientação auxiliará tanto no encerramento dos casos por critério laboratorial como no encerramento por critério clínico-epidemiológico. Do ponto de vista laboratorial, outra opção é o PRNT, indicado apenas quando um diagnóstico específico for considerado essencial.
- Os casos graves de dengue devem ser, preferencialmente, confirmados por laboratório.
- Durante surtos/epidemias, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada. Essa atividade auxilia a análise epidemiológica e a avaliação da rotina de notificação.
- Os casos de dengue notificados que não puderem ser investigados devem ser considerados casos prováveis de dengue, em razão da suspeita clínica inicial e da situação epidemiológica local.
- É importante lembrar que infecção recente por outros *Flavivirus* ou vacina recente de febre amarela podem resultar em sorologia IgM falso-positivo para dengue.

Dengue caso descartado

Todo caso suspeito de dengue que possui um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial não reagente/negativo para dengue e positivo para outra doença.
- Caso sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras doenças, preferencialmente confirmadas com critério laboratorial.
- Todo caso suspeito, principalmente gestantes, crianças (primeira infância), pacientes com comorbidades descompensadas, casos graves e óbitos, deve ser descartado a partir do resultado de duas sorologias não reagentes ou PRNT, em função da possibilidade de reação cruzada entre DENV e ZIKV.

Casos prováveis: para fins de ações de vigilância, consideram-se casos prováveis, todos os casos notificados, exceto os casos descartados.

Vigilância epidemiológica de chikungunya

Definições de caso

Caso suspeito de chikungunya

Paciente com febre de início súbito maior que 38,5ºC e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, residente em (ou que tenha visitado) áreas com transmissão até duas semanas antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com caso importado confirmado (OPS, 2011; República Dominicana, 2014).

Caso confirmado

Caso confirmado por critério laboratorial

É todo caso suspeito de chikungunya confirmado laboratorialmente por:

- Isolamento viral positivo.
- Detecção de RNA viral por RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) detectável.
- Sorologia IgM Reagente – em uma única amostra de soro durante a fase aguda (a partir do sexto dia) ou convalescente (15 dias após o início dos sintomas).

Demonstração de soroconversão entre as amostras na fase aguda (primeira amostra) e convalescente (segunda amostra) ou detecção de IgG em amostras coletadas de pacientes na fase crônica da doença, com clínica sugestiva (OPS, 2011).

Os casos de chikungunya que evoluem para óbito também podem ser confirmados por estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica (IHQ), mediante coleta imediata de fragmentos/tecidos de vísceras (no máximo 48 horas após o óbito). É importante salientar que mesmo para aqueles pacientes com prognóstico desfavorável/fechado, deve-se priorizar a coleta de amostras principalmente para métodos diretos, ainda em vida.

Em testes sorológicos para chikungunya, podem ocorrer reações cruzadas com outros membros do complexo antigênico Semliki Forest (SFV), entre eles o vírus Mayaro (MAYV), um arbovírus (*Alphavirus*) de circulação silvestre que infecta humanos. Desse modo, em regiões onde esses vírus circulam poderá ser necessário realização de testes adicionais para confirmar a infecção. Quando o resultado sorológico evidenciar a possibilidade de uma reação cruzada entre CHIKV e MAYV, o PRNT pode ser utilizado para casos graves, casos atípicos e casos que evoluem para óbitos, após avaliação dos laboratórios em conjunto com a Vigilância Epidemiológica.

As interpretações possíveis para os resultados laboratoriais de pesquisa de anticorpos IgM/IgG são listadas a seguir:

- Paciente que atenda à definição de caso de chikungunya e apresente sorologia IgM reagente para chikungunya – confirmar infecção recente por chikungunya e encerrar a investigação laboratorial.
- Sorologia IgM não reagente para chikungunya – descarta infecção recente por chikungunya e direciona o diagnóstico para confirmação de infecção recente por dengue e Zika.
- Sorologia IgM não reagente para dengue, não reagente para Zika e não reagente para chikungunya (fase aguda) – descarta infecção recente por dengue e por Zika e direciona o diagnóstico para confirmação de infecção por chikungunya (IgM) em uma segunda amostra, conforme as possibilidades a seguir:

  - Sorologia IgM reagente para chikungunya na segunda amostra: confirmar infecção recente por chikungunya e encerrar a investigação laboratorial.
  - Sorologia IgM não reagente para chikungunya na segunda amostra: descarta a infecção por CHIKV.
- Sorologia IgG reagente para chikungunya: indica exposição prévia com CHIKV.

Se os sintomas persistirem por mais de 60 dias, uma nova amostra para sorologia IgG pode ser requisitada a critério médico e, se reagente, confirma-se infecção tardia por CHIKV; se não reagente, descarta-se infecção tardia por CHIKV.

Para fins de encerramento no Sinan, considerar:

Nos idosos, recém-nascidos, crianças (primeira infância – prioritariamente menores de 2 anos), gestantes, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos, casos com manifestações atípicas, casos graves e óbitos, a confirmação laboratorial específica é **fortemente recomendada**, de forma a se priorizar esse grupo.

Durante surtos, orienta-se que a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada considerando-se as famílias dos *Alphavirus* (chikungunya) e *Flavivirus* (dengue/Zika). Essa atividade auxilia a vigilância na distinção das doenças, pois a análise dos dados do Sinan isoladamente poderá ser insuficiente para determinar qual a doença de maior ocorrência no local. Adicionalmente, auxiliará no encerramento por critério clínico-epidemiológico.

Ressalta-se que pode haver reação sorológica cruzada entre diferentes *Alphavirus*. Portanto, pacientes que estiveram em áreas de transmissão do MAYV devem ter seus resultados interpretados com cuidado.

Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos de chikungunya podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, de acordo com a situação epidemiológica local, exceto recém-nascidos, crianças – principalmente os menores de 2 anos, gestantes, manifestações atípicas, casos graves e óbitos, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos, que **devem** ocorrer preferencialmente por critério laboratorial.

Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou em casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial e espaço-temporal dos casos confirmados. Cabe ressaltar que a investigação de casos de arboviroses **deve ser exaustiva** e pautada na integração de informações de vigilância, assistência, de vigilância entomológica e controle vetorial, bem como informações ambientais.

Caso descartado

Todo caso suspeito de chikungunya que possua um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial não reagente/negativo para chikungunya e positivo para outra doença, preferencialmente realizado por métodos diretos.
- Caso suspeito sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica sejam compatíveis com outras doenças, confirmadas laboratorialmente.
- Todo caso suspeito, principalmente gestantes, crianças (primeira infância) idosos, casos graves, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos e óbitos, deve ser descartado a partir do resultado de duas sorologias não reagentes ou exame por PRNT.

Casos prováveis: para fins de ações de vigilância, consideram-se casos prováveis, todos os casos notificados, exceto os casos descartados.

Vigilância epidemiológica de Zika

Definições de caso

Caso suspeito de Zika

Pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre (podendo apresentar-se baixa ≤38,5ºC).
- Hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta.
- Artralgia/poliartralgia.
- Edema periarticular.

Caso confirmado

Caso confirmado por critério laboratorial

É aquele que atende à definição de caso suspeito de Zika e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

- Isolamento viral positivo.
- Detecção de RNA viral por RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) detectável.
- Sorologia IgM Reagente.
- Considerações importantes à respeito do diagnóstico laboratorial de arboviroses:

É importante observar que, em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de a suspeita inicial ser Zika, que a testagem seja iniciada por métodos diretos em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas.

Em relação ao diagnóstico sorológico, existe a possibilidade de reação cruzada por meio da sorologia IgM entre o ZIKV e o DENV, ambos *Flavivirus*. Dessa forma, recomenda-se que as amostras sejam testadas em paralelo para as duas doenças, também com o objetivo de reduzir o número de falso-positivos. As amostras negativas para Zika e dengue deverão ser testadas, posteriormente, para chikungunya.

Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso existente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente. As interpretações possíveis dos resultados de pesquisa de anticorpos IgM são listadas a seguir:

- Paciente que atenda à definição de caso para Zika, mas apresente sorologia IgM reagente para Zika e IgM reagente para dengue ao mesmo tempo. Estes resultados podem ser interpretados de três formas diferentes: infecção recente por dengue e/ou Zika, ou, reação cruzada ou coinfecção.
- Nos casos com sorologia IgM não reagente para Zika e não reagente para dengue, recomenda-se testagem para chikungunya. Caso o resultado seja reagente, confirma infecção recente por chikungunya.
- Nos casos com sorologia IgM não reagente para Zika, dengue ou chikungunya, descarta-se infecção recente por esses arbovírus e se encerra a investigação.

Para fins de encerramento no Sinan, os seguintes aspectos devem ser considerados pela equipe técnica de Vigilância Epidemiológica:

- Os casos que apresentarem resultado laboratorial sorológico ELISA IgM reagente para dengue e Zika devem ser exaustivamente investigados, antes de serem encerrados no Sinan.
- Para tanto, devem ser consideradas as diferenças clínicas entre as duas doenças (Quadro 2), a história clínica do indivíduo, assim como a situação epidemiológica local (presença de casos semelhantes confirmados laboratorialmente no território, ou que apresentem associação espaço-tempo com casos confirmados laboratorialmente). Essa orientação auxiliará tanto no encerramento dos casos por critério laboratorial como no encerramento por critério clínico-epidemiológico. Do ponto de vista laboratorial, outra opção é o PRNT, indicado apenas quando um diagnóstico específico for considerado essencial.
- São prioritários para confirmação laboratorial específica (via métodos diretos): os primeiros casos de Zika em uma área; os casos de manifestações neurológicas; óbitos; idosos; gestantes; recém-nascidos, crianças (primeira infância), indivíduos com comorbidades descompensadas ou imunossuprimidos. Orienta-se, dessa forma, a fim de que esses casos não tenham apenas resultado laboratorial inespecífico, para não se dificultar o posterior encerramento de casos pela Vigilância Epidemiológica.
- Durante surtos/epidemias, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada. Essa atividade auxilia a análise epidemiológica e a avaliação da rotina de notificação.
- Os casos de Zika agudo notificados que não puderam ser investigados serão considerados casos prováveis de Zika, em razão da suspeita clínica inicial e da situação epidemiológica.

Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos agudos de Zika podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto gestantes, crianças, pacientes com manifestações neurológicas, idosos, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos e óbitos, que devem ocorrer por critério laboratorial.

Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico:

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou em casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial e espaço-temporal dos casos confirmados.

Em situações que merecem mais atenção, como gestantes, crianças (primeira infância), idosos, casos graves, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos e óbitos, deve ser feito um esforço para que a investigação prossiga, de forma exaustiva caso a primeira sorologia seja não reagente ou o resultado seja inconclusivo. Dessa forma, indica-se a realização da segunda sorologia e, para os resultados inconclusivos, a realização do PRNT, uma vez que o diagnóstico específico deve ser considerado a partir da avaliação dos laboratórios em conjunto com a Vigilância Epidemiológica.

Caso descartado

É todo caso suspeito de Zika que possui um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial negativo para Zika e com resultado laboratorial positivo para outra doença.
- Caso suspeito com exame laboratorial negativo (Isolamento viral ou RT-PCR) ou sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças.

Todo caso suspeito, principalmente gestantes, crianças (primeira infância) idosos, casos graves, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos e óbitos, deve ser descartado a partir do resultado de duas sorologias não reagentes ou exame por PRNT.

Casos prováveis: para fins de ações de vigilância, consideram-se casos prováveis, todos os casos notificados, exceto os casos descartados.

NOTIFICAÇÃO DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Conforme dispõe na Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022 (Brasil, 2022), que altera o Anexo 1 do Anexo V da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017e), dengue, chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser obrigatoriamente notificado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS).

Os óbitos suspeitos por dengue, chikungunya e Zika são de notificação compulsória imediata para todas as esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), a ser realizada em **até 24 horas a partir do seu conhecimento**, pelo meio de comunicação mais rápido disponível, e devem ser inseridos no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)**. A Vigilância Epidemiológica deverá informar imediatamente o caso à equipe de controle vetorial local e ao gestor municipal de saúde, para a adoção das medidas necessárias ao combate ao mosquito vetor e outras ações.

O registro das notificações de dengue e chikungunya deve ser realizado no Sinan On-line, por meio da Ficha de Notificação/Investigação da Dengue e Chikungunya. As notificações de Zika devem ser registradas na Ficha de Notificação Individual/Conclusão e inseridas no Sinan Net.

Até que se tenha um sistema de informação que permita uma única entrada de dados para as três arboviroses, cada uma de suas fichas deve ser digitada conforme a suspeita inicial. Se descartado para determinada suspeita e confirmada para outra doença, o caso deve ser encerrado no Sinan como descartado, e outra notificação deve ser inserida para o agravo confirmado.

Os casos de malformação congênita devem ser notificados e investigados conforme normas estabelecidas no documento *Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (Brasil, 2017b).

Os casos de manifestações neurológicas suspeitos de infecção prévia por dengue, chikungunya e Zika devem ser informados por meio de instrumento específico, em acordo com o *Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus* (Brasil, 2017c).

Em situações epidêmicas, a coleta e o fluxo dos dados devem permitir o acompanhamento oportuno de tendência da doença, com vistas ao desencadeamento de ações e à avaliação das medidas de controle. Os casos graves devem ser notificados e investigados, preferencialmente, durante o período de internação.

ENCERRAMENTO DE CASOS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Os casos de dengue, chikungunya e Zika devem ser encerrados oportunamente em **até 60 dias após a data da notificação**. Os dados de notificação, investigação e resultados dos exames laboratoriais específicos, com a análise da situação epidemiológica, subsidiarão o diagnóstico final, considerando-se as definições de casos oficiais vigentes.

Cabe ressaltar que a investigação de casos de arboviroses deve ser exaustiva e pautada em análise situacional integrada, considerando dados de definição de caso, características clínicas (podendo ser apoiadas por dados de prontuário), dados reportados pela atenção à saúde (primária e/ou especializada), comunicação entre as equipes de vigilância, assistência e de agentes de controle de endemias (para levantamento de dados do território), além de dados de levantamento entomológico. Também, é importante ferramenta de apoio à investigação de casos a investigação da possibilidade de associação espaço temporal entre casos semelhantes confirmados laboratorialmente.

Nos períodos epidêmicos, recomenda-se, excepcionalmente, avaliar a capacidade local para investigar 100% dos casos notificados. Em situações nas quais esse procedimento for inviável, eventualmente em situações de contingenciamento de recursos humanos e insumos laboratoriais, recomenda-se investigar prioritariamente: os primeiros casos de uma nova área; casos graves e com sinais de alarme de dengue; manifestações atípicas e graves de chikungunya; casos de dengue e chikungunya entre idosos, pacientes com comorbidades descompensadas, imunossuprimidos, além de gestantes e recém-nascidos para dengue, chikungunya e Zika de mães virêmicas que tiveram a doença durante a gestação.

Para suspeita de Zika, recomenda-se investigar prioritariamente os primeiros casos de uma área, 100% das gestantes, de recém-nascidos e crianças (primeira infância), além de idosos, pacientes com comorbidades descompensadas e imunossuprimidos.

Cabe destacar que devem ser obrigatoriamente investigados 100% dos casos suspeitos de manifestações neurológicas e óbitos por dengue, chikungunya e Zika.

Para os demais casos, em momentos epidêmicos, deve-se preencher apenas a **Ficha de Notificação Individual (FNI)**, permitindo que se mantenham as análises de tendência, grupos etários predominantes e localidades prioritárias com transmissão.

MEDIDAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Envolvem uma sequência de ações diferenciadas, estabelecidas de acordo com a situação epidemiológica do município, do nível da infestação pelo *Aedes* e da circulação DENV, CHIKV e ZIKV em cada área.

É importante que se compare a ocorrência de casos no ano em curso, por semana epidemiológica, com a transmissão esperada para o local, e que se analisem as notificações de dengue, chikungunya e Zika de forma integrada, associada aos dados de detecção de circulação viral, mediante análise dos dados laboratoriais, dados entomológicos e ambientais, avaliando qual doença provavelmente predomina na localidade.

Os dados sobre os exames específicos disponíveis no **Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)** devem ser acrescentados às análises epidemiológicas realizadas por meio dos dados provenientes dos sistemas de informação, no sentido de se identificar a taxa de positividade por técnica, bem

como a detecção de circulação viral, preferencialmente, em nível municipal, para cada uma das arboviroses, evitando que se subestime a real situação do local. Além disso, o monitoramento detalhado dos arbovírus circulantes deve ser realizado de modo permanente, com o objetivo de detectar oportunamente a circulação viral de dengue (e seus sorotipos), Zika e chikungunya. Essa atividade é de fundamental importância, uma vez que a alternância dos sorotipos de dengue e a introdução/reintrodução/predominância desses arbovírus estão relacionadas à ocorrência de epidemias. Ressalta-se que a Vigilância Laboratorial será empregada para atender às demandas da Vigilância Epidemiológica, não sendo seu propósito o diagnóstico de todos os casos suspeitos em situações de epidemia.

ÓBITOS POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

O cenário epidemiológico da dengue, no Brasil, vem sendo caracterizado pela circulação simultânea dos quatro sorotipos do DENV, que tem sido acompanhado por um importante número de casos graves e óbitos, estes muitas vezes evitáveis. A introdução dos CHIKV e ZIKV no Brasil, em 2014 e 2015, respectivamente, com ampla dispersão pelo País, vem dificultando a suspeita e o diagnóstico clínico diferencial dessas três arboviroses, tornando essa situação ainda mais desafiadora. Dessa forma, torna-se imperativo maior rigor por parte dos serviços e dos profissionais de saúde, para que as complicações e a ocorrência sejam evitadas.

Com o objetivo de apoiar tecnicamente a questão, o Guia traz as seguintes definições:

Óbito por dengue: todo paciente que preencha os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Quanto aos pacientes com dengue e doenças associadas que evoluírem para óbito no curso da doença, a causa básica do óbito deve ser considerada a dengue (PAHO, 2016b).

Óbito por chikungunya: todo paciente que preencha os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Considerando-se que os óbitos de chikungunya podem ocorrer em qualquer fase de evolução da doença (aguda, pós-aguda e crônica), é importante que sejam investigados e discutidos em câmaras técnicas de investigação com especialistas para a correta classificação. Quanto aos pacientes com chikungunya e doenças associadas que evoluírem para óbito no curso da doença, a causa básica deve ser considerada chikungunya. Alguns pacientes podem se apresentar como casos atípicos e graves da doença e evoluir para óbito, com ou sem outras doenças associadas, sendo considerados óbitos por chikungunya (PAHO, 2017).

Óbito por Zika: todo paciente que preencha os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Relatos de óbitos por Zika, exceto natimortos e recém-nascidos, são mais raros em comparação à dengue e à chikungunya (PAHO, 2017).

Recomenda-se que os óbitos suspeitos ou confirmados por esses arbovírus **sejam investigados exaustivamente** pela Vigilância Epidemiológica e revisados por uma câmara técnica de investigação de óbitos interdisciplinar, a fim de se classificar adequadamente o caso e identificar possíveis causas para seu desfecho. O Ministério da Saúde orienta que as câmaras técnicas sejam formadas e implantadas em todas as UFs e, a depender dos cenários epidemiológicos e capacidade operacional, nos municípios. Ressalta-se que a estruturação das câmaras técnicas de investigação de óbitos por arboviroses pode ser ampliada a partir da câmara técnica de óbitos por dengue. Para confirmação dos óbitos, faz-se necessária a realização de exames laboratoriais específicos e deve-se estimular a realização de necropsias, considerando-se que esses achados podem auxiliar no encerramento dos casos.

É importante destacar que mesmo para pacientes com quadros graves e prognósticos desfavoráveis, devem ser priorizadas as coletas de amostras in vivo, em detrimento de amostras *post-mortem*. No caso de necessidade de amostras *post-mortem,* estas devem ser coletadas em até 48 horas após a ocorrência do óbito.

Considerando-se a impossibilidade de coleta de material, o encerramento por critério clínico-epidemiológico poderá ser realizado, desde que seja validado por um comitê de investigação de óbito por arbovírus. O encerramento de óbitos por arboviroses por critério clínico-epidemiológico é aceito para os casos de dengue e chikungunya, desde que diante de investigação exaustiva. Para os óbitos por zika, preconiza-se que os casos sejam encerrados obrigatoriamente por critério laboratorial.

Informações sobre o Roteiro de Investigação de Óbitos por essas Arboviroses podem ser encontradas no Anexo C.

ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

A classificação de risco, a identificação dos casos suspeitos, o estadiamento clínico, o manejo adequado e a organização dos serviços de saúde são fatores importantes para evitar a ocorrência dos óbitos por dengue, chikungunya e Zika. Toda a equipe de saúde, a partir da Atenção Primária, passando pelos serviços de urgência/emergência, unidades especiais de atendimento, enfermarias e unidades de terapia intensiva – tem papel fundamental na atenção ao paciente. Para tanto, é fundamental que essas equipes estejam sensibilizadas e capacitadas. Nesse sentido, a capacidade da gestão é fundamental para que os serviços sejam articulados em rede, com garantia de acesso, acompanhamento do paciente e qualidade da atenção à saúde prestada.

Uma vez detectado aumento da ocorrência de casos, é preciso adotar, concomitantemente, as seguintes medidas:

- Organização imediata da Rede de Atenção à Saúde, de maneira a se garantir o rápido atendimento aos pacientes, ofertado em horários diferenciados.
- Capacitação dos profissionais de saúde de acordo com a necessidade, no diagnóstico e no tratamento dessas doenças, em suas diversas apresentações clínicas.
- Disponibilização do protocolo de atendimento padronizado para toda a rede.
- Divulgação das unidades de referência para os casos.
- Notificação de todos os casos suspeitos.

Em períodos epidêmicos, o súbito aumento de casos de dengue, chikungunya e/ou Zika eleva a demanda pelos serviços de saúde, o que pode ocasionar seu colapso. Diante desse cenário, é preciso que cada município/estado tenha um plano de contingência que contemple, com a antecedência necessária, um minucioso e detalhado planejamento das atividades, para se garantir o rápido acesso dos pacientes aos serviços, com menor tempo de espera pelo atendimento e, além disso, a disponibilidade dos exames laboratoriais necessários. Existem várias alternativas que o gestor deve avaliar e implantar para propiciar esse suporte oportuno e adequado. A prioridade no atendimento deve basear-se na classificação de risco vigente. O processo de organização da rede de assistência exige a atuação integrada dos serviços de atenção e vigilância. Para dengue,

deve-se consultar as *Diretrizes para a Organização dos Serviços de Atenção à Saúde em Situação de Aumento de Casos ou Epidemias de Dengue* (Brasil, 2013a) e *Dengue – diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança* (Brasil, 2016).

Em situações de aumento do número de casos de chikungunya e/ou epidemias, deve-se preparar os profissionais de saúde para o tratamento dos casos agudos e priorizar os casos atípicos e graves. Além disso, na ocorrência de casos crônicos com persistência dos sintomas de dor, o atendimento deve ser direcionado a um especialista. O tratamento adequado da dor minimiza a possibilidade de cronificação, enquanto o tratamento inadequado levará a uma busca recorrente dos serviços de saúde, cuja capacidade de atendimento já estará sobrecarregada em razão da epidemia. A classificação de risco para o paciente acometido por chikungunya é fundamental, uma vez que se deve dar atenção especial aos grupos de risco (gestantes, pessoas com mais de 65 anos, menores de 2 anos e pacientes com doenças associadas), avaliar os sinais de gravidade e priorizar aqueles que necessitam de hospitalização. Para mais informações, consultar o guia *Chikungunya – manejo clínico* (Brasil, 2017d).

A exemplo da dengue, os casos de chikungunya e de Zika devem receber atendimento prioritário da Atenção Básica.

A organização dos serviços para o atendimento dos recém-nascidos e crianças com suspeita de infecção congênita pelo Zika deve adequar-se às condutas estabelecidas no documento *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infeciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (Brasil, 2017b).

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

Consiste no levantamento e na avaliação de indicadores entomológicos sobre a dispersão, a distribuição geográfica e a densidade das populações de vetores no tempo e no espaço, permitindo estimar os riscos de transmissão de patógenos. A Vigilância Entomológica tem como finalidade recomendar e direcionar as medidas de prevenção e controle dos riscos para arboviroses, por meio do Manejo Integrado de Vetores (MIV).

OBJETIVOS

- Identificar e analisar as distribuições geográficas das espécies vetores no território e seus aspectos biológicos e ecológicos.
- Identificar e classificar locais de reprodução de mosquitos (criadouros).
- Avaliar os níveis de infestação vetorial e suas variações sazonais.
- Estratificar áreas conforme a densidade de infestação.
- Propor, de acordo com as evidências entomológicas, as ações de prevenção e controle vetorial.
- Monitorar e avaliar o impacto das ações de controle vetoriais.
- Monitorar a suscetibilidade/resistência dos vetores a inseticidas.

AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL

Quanto às ações voltadas para o controle do *Aedes*, é importante orientar as medidas de bloqueio e redução da transmissão dos arbovírus. Diante da notificação dos primeiros casos suspeitos na localidade, sugere-se a orientação à comunidade e a intensificação das ações de visita domiciliar com o controle focal, a partir da eliminação mecânica de criadouros e da utilização de inseticidas (larvicidas e adulticidas), quando necessário.

Os métodos de Vigilância Entomológica e das medidas de prevenção e controle do *Aedes* pelos sistemas locais de saúde são descritos nas orientações nacionais.

Manejo integrado de vetores (MIV)

Conceitualmente, o MIV é um processo decisório racional que otimiza os recursos disponíveis, procurando melhorar a eficácia e a eficiência dos programas de controle. Prioriza a utilização de métodos sustentáveis e ecologicamente adequados, que permitam o uso racional de inseticidas e a proteção da população quanto às doenças transmitidas por vetores. Resumidamente, a adoção do MIV deve obedecer a um processo cíclico que envolve as seguintes atividades:

Análise situacional: é a utilização integrada de informações epidemiológicas e entomológicas e de outros determinantes da doença (meio ambiente e infraestrutura, entre outros). Isso permitirá conhecer, no nível local, a distribuição das espécies de vetores existentes e a estratificação de risco, para identificação de áreas prioritárias no planejamento das intervenções de controle. Exemplo: uso integrado dos casos notificados do Sinan, índice de infestação predial (IIP) e criadouros predominantes produzidos pelo levantamento entomológico de infestação pelo *Ae. aegypti* para apoio na identificação das áreas de risco do município.

Desenho das operações e planificação: é a parte do processo em que serão identificadas as melhores ferramentas de controle, de acordo com os parâmetros epidemiológicos e entomológicos definidos na análise situacional. Exemplo: com base nas informações do levantamento entomológico de infestação pelo *Ae. aegypti*, podem-se identificar os criadouros que devem ser removidos por ações de mobilização da população e aqueles a serem tratados com larvicidas.

Implementação: é a adoção das ferramentas de controle previamente escolhidas, com base nas melhores evidências disponíveis, adequadas às características dos vetores e ao comportamento da população. Exemplo: as visitas domiciliares realizadas pelos agentes de saúde, a fim de se reduzir o número dos imóveis fechados ou não visitados, devem observar o momento da maior permanência das famílias nas residências. Em algumas situações, é necessário planejar essas visitas para horários diferenciados, como em feriados e fins de semana.

Monitoramento e avaliação: é a fase em que, por intermédio de indicadores epidemiológicos, entomológicos e outros, avalia-se o êxito dos resultados das medidas implementadas que servirão de base para um planejamento futuro. Exemplo: a utilização de informações do Sinan e do levantamento entomológico de infestação pelo *Ae. aegypti* para avaliação do impacto das intervenções na redução dos casos e indicadores entomológicos.

A seguir, são apresentados os possíveis cenários entomoepidemiológicos em que os conceitos de Vigilância Entomológica e MIV podem ser aplicados.

Município não infestado

Entende-se por município não infestado aquele em que não foi observado o estabelecimento de população de vetor, de forma disseminada, em seu território. Nos municípios anteriormente infestados, considera-se que não têm infestação os que permanecerem por 12 meses consecutivos sem a presença do vetor, de acordo com os resultados do levantamento de índice bimestral ou do monitoramento por intermédio de armadilha.

O objetivo da Vigilância Entomológica é monitorar a introdução do *Aedes* para detectar seus focos e debelá-los precocemente. As seguintes medidas são recomendadas, de acordo com as diretrizes técnicas vigentes do Ministério da Saúde:

- Realizar o levantamento de índice larvário amostral. A utilização de ovitrampa é complementar as outras ações de vigilância. No entanto, alternativamente, recomenda-se realizar pesquisa entomológica com armadilhas (como larvitrampas), em ciclos semanais.

  Entende-se por **larvitrampa**: depósito geralmente feito de secções transversais de pneus. Sua finalidade básica é atrair as fêmeas de mosquito para a postura de ovos. A inspeção das larvitrampas deve ser realizada semanalmente e a detecção de larvas deve desencadear ações específicas e imediatas para a eliminação do vetor nestes locais. E por **ovitrampa:** depósito de plástico, na cor preta, com capacidade de 500 mL, contendo uma palheta de eucatex para coletar as oviposições das fêmeas. Sua inspeção é semanal para o recolhimento das palhetas que são encaminhadas para o laboratório e substituídas por outras.

- Pesquisa larvária em pontos estratégicos (PE), em ciclos quinzenais, com tratamento focal e/ou residual, quando indicado tecnicamente.

  Entende-se por **pontos estratégicos (PE)**: aqueles locais onde há concentração de depósitos do tipo preferencial para a desova da fêmea do *Ae. aegypti* ou especialmente vulneráveis à introdução do vetor. Exemplos: cemitérios, borracharias, ferros-velhos, depósitos de sucata ou de materiais de construção, garagens de ônibus e de outros veículos de grande porte.

- Atividades de educação e comunicação, com vistas à prevenção e ao controle das arboviroses pela população.

- Delimitação de focos, quando for detectada esporadicamente a presença do vetor em pontos estratégicos, armadilhas ou em função do resultado de pesquisa vetorial especial (PVE). Na persistência de focos, com a comprovação de domiciliação do vetor, o município passa a ser considerado como infestado.

- Levantamento de índice amostral em ciclos quadrimestrais. Levando em conta os preceitos de responsabilização e o vínculo estabelecidos pelas equipes de Saúde da Família (eSF) com sua área de atuação; o gestor pode e deve rever os parâmetros definidos para o agente de controle de endemias (ACE), considerando como domicílios visitados aqueles que tiveram a presença do agente comunitário de saúde (ACS), de acordo com sua realidade e a organização dos serviços de saúde.

Além da Vigilância Entomológica, também devem ser executadas as seguintes atividades:

- Notificação imediata dos casos suspeitos.

- Investigação do caso suspeito, para detectar o local provável de infecção (LPI). Se houver suspeita de autoctonia, solicitar à equipe uma pesquisa de *Ae. aegypti* na área, com armadilhas de oviposição. Também, realizar coletas de adulto por aspiração ou por armadilhas e outras metodologias previamente pactuadas.

- Realização de busca ativa de casos suspeitos sintomáticos que não procuraram o serviço de saúde.
- Solicitação da coleta de amostras de sangue dos casos suspeitos e encaminhamento imediato ao laboratório de referência para confirmação laboratorial, que é obrigatória nessas áreas.

Município infestado sem transmissão de dengue, chikungunya e/ou Zika

Entende-se por município infestado aquele que apresenta disseminação e manutenção do vetor nos imóveis.

O objetivo da Vigilância Entomológica é acompanhar, ao longo do tempo, a distribuição geográfica e a densidade populacional do vetor, realizando monitoramento por pesquisa larvária (estimando os índices de infestação predial e de Breteau) para identificação das áreas de maior risco para a introdução dos vírus e ovitrampas, quando possível. Com as informações obtidas, podem-se definir ações de controle específicas para áreas de maior risco.

Ações de Vigilância Epidemiológica devem ser implantadas nessas áreas, de forma a se detectar a ocorrência de casos humanos de forma oportuna e determinar o LPI, além de providenciar as ações pertinentes.

Nessa situação, recomenda-se implementar a vigilância das febres agudas exantemáticas e a vigilância virológica para humanos e mosquitos. Também, recomenda-se a confirmação laboratorial dos casos em áreas infestadas sem transmissão dos três arbovírus (dengue, chikungunya e Zika) é obrigatória.

Município infestado com história prévia de transmissão de dengue, chikungunya e/ou Zika

O objetivo é detectar precocemente a circulação viral nos períodos não epidêmicos (baixa transmissão), identificar o vírus predominante em circulação e reduzir a ocorrência de casos e o tempo de duração da epidemia nos períodos epidêmicos, caso ocorra.

Ações para períodos não epidêmicos

Esse é o momento ideal para manutenção de medidas que visam impedir epidemias futuras, tais como: visita domiciliar (casa a casa), monitoramento de pontos estratégicos, educação em saúde e mobilização social, mutirões de limpeza e outros. Nesse sentido, destaca-se a importância de uma boa cobertura dessas atividades, especialmente nas áreas de maior risco:

- Realizar atividades de Vigilância Entomológica rotineiramente, em toda a área urbana do município, com a finalidade de levantar os indicadores entomológicos, com vistas e monitoramento das ações realizadas e possíveis redirecionamentos necessários. Adicionalmente, pode-se realizar o monitoramento com armadilhas.
- Utilizar larvicidas, quando indicados, em recipientes que não possam ser removidos, destruídos, descartados, cobertos ou manejados, de forma que se tornem incapazes de permitir a reprodução do vetor.
- Intensificar as ações de controle, visando à diminuição da população adulta de mosquitos na ocorrência dos primeiros casos notificados.

- É recomendada a implantação de vigilância ativa de casos e virológica em humanos, a partir da estrutura local, com inclusão opcional de unidades sentinelas em áreas da cidade, para coleta de material biológico (sangue e/ou soro) de indivíduos com suspeita de dengue, chikungunya ou Zika, bem como o encaminhamento para realização de exames laboratoriais. Esse procedimento permitirá o monitoramento da circulação viral.
- Notificar e investigar 100% dos casos suspeitos e enviar os dados, conforme fluxo estabelecido para o município e o estado.
- Coletar material para confirmação laboratorial de todos os pacientes suspeitos e concluir os casos, conforme os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- Enviar amostras para processamento por método direto (biologia molecular e isolamento viral) e solicitar a sorotipagem daquelas positivas para dengue, com o objetivo de monitorar os sorotipos virais circulantes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), conforme fluxo estabelecido pela respectiva Secretaria Estadual de Saúde (SES).
- Notificar e investigar imediatamente os óbitos suspeitos, para identificação e adoção de medidas junto à rede assistencial, em função de seus fatores determinantes.
- Realizar busca ativa de possíveis casos suspeitos, nas proximidades da residência, no local de trabalho ou em outros locais frequentados por esses pacientes.
- Elaborar ou atualizar os planos de contingência.
- Treinar as equipes de vigilância, controle de vetores e assistência.
- Acompanhar a situação epidemiológica para detectar eventual mudança no padrão de transmissão.

Sugere-se o uso de diagramas de controle ou outros métodos estatísticos para o acompanhamento da ocorrência de casos. Uma vez detectado aumento, implementar sala de situação para monitorar continuadamente os indicadores epidemiológicos, entomológicos, de controle vetorial, de assistência ao paciente e demais atividades desenvolvidas durante esse período, visando à preparação oportuna para uma possível epidemia (acionar medidas estabelecidas no plano de contingência para o momento de alerta).

Ações para períodos epidêmicos

Devem ser intensificadas na ocorrência de surto ou epidemia, as ações de rotina de visita domiciliar (casa a casa), mobilização da população, mutirões de limpeza e tratamento de pontos estratégicos e locais com maior concentração de pessoas, como escolas, unidades de saúde e rodoviárias. Nesse período, é recomendada a intensificação das atividades de controle, como:

- Delimitação dos quarteirões a serem trabalhados dentro da área de transmissão.
- Avaliação dos indicadores entomológicos e operacionais mais recentes.
- Intensificação de atividades de eliminação mecânica e tratamento de criadouros.
- Realização de ações integradas com as equipes de saúde locais, com participação efetiva dos ACS, em conjunto com a equipe de comunicação social, em apoio às ações de eliminação de criadouros e bloqueio de casos.

Aplicações espaciais de inseticida a ultrabaixo volume (UBV) devem ser utilizadas somente para controle de surtos ou epidemias. Quando indicada tecnicamente, tal ação deve ser desenvolvida nas áreas de maior ocorrência de casos, conforme recomendado nas diretrizes vigentes do Ministério da Saúde.

ANÁLISE DE DADOS/INDICADORES

A análise dos dados permite a avaliação da magnitude do problema, orienta e avalia as medidas que vêm sendo adotadas. Por isso, deve ser feita sistematicamente em todos os níveis de gestão (federal, estadual e municipal), considerando as diversas fontes de dados, como: GAL, Sinan, Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) para a Vigilância Epidemiológica; e o Levantamento Rápido de Índices para *Ae.aegypti* (LIRAa/LIA) para Vigilância Entomológica (Brasil, 2013b).

A periodicidade das análises dependerá da situação epidemiológica/entomológica e, também, da organização do fluxo de informações. Contudo, as análises realizadas no período interepidêmico são fundamentais para detecção precoce nas mudanças do padrão de ocorrência das arboviroses no respectivo território.

É preciso considerar os dados referentes à distribuição e densidade vetorial, à ocorrência de casos e à proporção de confirmação laboratorial para que essas informações possam subsidiar a análise da situação epidemiológica e orientar o uso dos métodos de controle disponíveis.

Os dados referentes aos casos devem ser consolidados, agrupados e ordenados de forma descritiva, segundo características de pessoa, tempo e lugar, para possibilitar avaliação de tendência dessas arboviroses e comparação com as semanas epidemiológicas e/ou períodos de anos anteriores.

A atualização dos dados deve ser realizada periodicamente, bem como a elaboração das curvas endêmica e epidêmica, para que forneçam uma visão global do evento e permitam o acompanhamento sistemático de sua evolução. Em situação de epidemia, as análises devem ser preferencialmente diárias.

Nos boletins epidemiológicos, sugere-se empregar linguagem clara e acessível, visando à sua divulgação para a população, imprensa e dirigentes dos órgãos de saúde, assim como para aqueles engajados em ações intersetoriais. Os municípios podem utilizar diagramas de controle, que possibilitam analisar os níveis endêmicos das doenças e, assim, identificar precocemente a ocorrência de epidemias.

A seguir, estão listadas sugestões de indicadores para os agravos de dengue, chikungunya e Zika a serem monitorados pelos programas de arboviroses:

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS, ASSISTENCIAIS E LABORATORIAIS

- Número e taxa de incidência de casos prováveis (casos notificados, excluídos os casos descartados).
- Número de casos confirmados (critério laboratorial e critério clínico-epidemiológico).
- Número de casos confirmados de dengue com sinais de alarme e dengue grave.
- Proporção de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika distribuídos por sexo.
- Proporção de casos com confirmação laboratorial.
- Proporção e incidência de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika por faixa etária.
- Proporção de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika por faixa etária.
- Número e taxa de incidência de internações por faixa etária.
- Número absoluto de óbitos confirmados e taxa de letalidade.

- Número absoluto de óbitos confirmados e taxa de letalidade, segundo faixa etária.
- Proporção de óbitos segundo faixa etária
- Taxa de mortalidade por dengue, chikungunya e Zika.
- Proporção de sorotipos isolados.
- Taxa de positividade das provas laboratoriais por tipo de exame solicitado.
- Tempo médio para liberação de resultados de exames
- Tendência das manifestações neurológicas.

INDICADORES ENTOMOLÓGICOS

- Índice de Infestação Predial (IIP).
- Índice de Tipo de Recipientes (ITR).
- Índice de Breteau (IB).
- Índice de Positividade de Ovo (IPO) (Anexo D).
- Índice de Densidade de Ovo (IDO) (Anexo D).
- Índice de densidade de mosquitos nas residências.
- Índice de positividade de armadilhas para mosquitos.
- Índice de densidade de mosquitos em armadilhas.

Além disso, é de fundamental importância o monitoramento de indicadores operacionais, tais como:

- Oportunidade de notificação.
- Oportunidade de digitação e encerramento dos casos.
- Oportunidade de investigação dos casos e dos óbitos.
- Oportunidade de encerramento dos óbitos.
- Percentual de pendências nas visitas domiciliares.
- Qualidade dos dados de notificação (completitude e validade).
- Cobertura de visita domiciliar para determinação de índices de infestação vetorial.

EDUCAÇÃO EM SAÚDE, COMUNICAÇÃO E MOBILIZAÇÃO SOCIAL

As ações de comunicação e mobilização são de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, devendo ser conduzidas de forma intersetorial, com apoio de entidades da sociedade civil. Devem ser utilizados meios de comunicação de massa, por seu grande alcance e eficácia, a exemplo das ferramentas de monitoramento da internet (sites e portais) e interação via rede sociais, que podem ser instrumentos complementares no período epidêmico. Além disso, a comunicação social pode produzir e distribuir materiais que contemplem as especificidades regionais e locais, de acordo com a situação entomoepidemiológica e o porte do município. É muito importante, especialmente nos meses que antecedem às condições climáticas que favorecem o aumento da transmissão, a informação e a mobilização da população para a remoção de criadouros.

Em períodos epidêmicos, além da intensificação das ações de mobilização social, com vistas à eliminação de criadouros, a comunicação também deve ser voltada para o esclarecimento da população quanto aos seguintes aspectos:

- Transmitir informações atualizadas geradas pelas áreas técnicas.
- Divulgar sinais e sintomas da complicação das arboviroses.
- Transmitir alerta dos profissionais de saúde à população sobre a necessidade de eliminação dos criadouros e os perigos da automedicação.
- Orientar a população a procurar a Unidade Básica de Saúde (UBS), ao surgirem os primeiros sintomas.

Além disso, a fim de que não existam informações desencontradas para a população, entidades de classe e órgãos públicos, recomenda-se a definição de um porta-voz com a finalidade de esclarecer sobre:

- Áreas com maior incidência de casos e índices de infestação vetorial, em situação de epidemia.
- Medidas adotadas pelo poder público.
- Parcerias estabelecidas intra e intersetorialmente e seus objetivos.
- Importância da participação da população em atividades e na mudança de comportamento.
- Medidas de autocuidado (vigorosa hidratação oral e repouso, em caso de suspeita de dengue).
- Os sinais de alarme, as manifestações atípicas e a gravidade.
- Importância do reforço das ações realizadas no período não epidêmico.

É importante considerar a comunicação de risco, enquanto intervenção sanitária, em situações de emergência para as arboviroses urbanas com o objetivo de integrar e preparar resposta coordenada. É essencial ter o cuidado com o repasse de informações de qualidade, com combate à infodemia, ou seja, a abundância de informações nem sempre verdadeiras e de qualidade.

Recomenda-se a elaboração de um plano de comunicação que aborde as atividades, responsáveis e formas de monitoramento da comunicação, sendo de fundamental importância abordar o engajamento comunitário, ferramenta essencial para auxiliar no controle das arboviroses, garantindo a conscientização e a mobilização para adoção de medidas e mudanças de comportamento no nível local.

REFERÊNCIAS

ABE, A. H. M. *et al*. Dengue em crianças: da notificação ao óbito. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 263-271, 2012.

ALBUQUERQUE, M. F. P. M. *et al*. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. e0069018, 2018.

BORGHERINI, G. *et al*. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, IL, v. 47, n. 4, p. 469-475, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Programa nacional de controle da dengue (PNCD)**. Brasília, DF: MS, 2002. E-book. 32 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.682, de 30 de julho de 2017**. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil e desativa o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COES). Brasília, DF: MS, 2017a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt1682_06_07_2017.html. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.813, de 11 de novembro de 2015**. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html . Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção á Saúde. **Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia de dengue**. Brasília, DF: MS, 2013a. 41 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância; relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infeciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MS, 2017b. 158 p. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, DF: MS, 2009. 160 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Levantamento Rápido de Índices para *Aedes aegypti* (LIRAa) para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil**: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes. Brasília, DF: MS, 2013b. 84 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_liraa_2013.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2014. 100 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue – diagnóstico e manejo clínico**: adulto e criança. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2016. E-book. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância sentinela de doenças neuroinvasivas por arbovírus**. Brasília, DF: MS, 2017c. 44 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_sentinela_doencas_arbovirus.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya**: manejo clínico. Brasília, DF: MS, 2017d. 65 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. **Nota Técnica n.º 427/2021-CGLAB/DAEVS/SVS/MS, de 5 de novembro de 2021**. Nota Técnica Conjunta CGLAB/CGARB, versa sobre o fortalecimento e priorização de coleta de amostras para diagnóstico laboratorial direto de arboviroses. 2021.

BRASIL. **Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017e. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. **Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022**. Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017, para incluir a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-420-de-2-de-marco-de-2022-383578277. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016.

CALVO, E. P. *et al*. Easy and inexpensive molecular detection of dengue, chikungunya and Zika viruses in febrile patients. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 163, p. 32-37, 2016.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2708/1/Rotraut_Consoli_Oliveira.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

FABRI, A. A. **Introdução e análise filogenética do Vírus Zika no Estado do Rio de Janeiro**. 2018. 123 p. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/26977/allison_fabri_ioc_mest_2018.pdf?sequence=2. Acesso em: 26 jul. 2022.

FRITEL, X. *et al*. Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 16, n. 3, p. 418-425, 2010.

GODAERT, L. *et al*. Atypical Clinical presentations of acute phase Chikungunya virus infection in older adults. **Journal of the American Geriatriacs Society**, New York, NY, v. 65, n. 11, p. 2510-2515, 2017a.

GODAERT, L. *et al*. Screening for Chikungunya virus infection in aged people: development and internal validation of a new score. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 8, p. e0181472, 2017b.

HAYES, E. B. *et al*. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 11, n. 8, p.1167-1173, 2005.

KAZMI, S. S. *et al*. A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics. **Journal of Biological Research-messaloniki**, Greece, v. 27, n. 5, 2020.

KRAEMER M. U. G. *et al*. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **eLife**, Cambridge, v. 30, n. 4, p. e08347, 2015.

KRAEMER, M. U. G. *et al*. Past and future spread of the arbovirus vectors Aedes aegypti and Aedes albopictus. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854-863, 2019.

LEE, R. J. *et al*. Dengue in the elderly: a review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, London, v. 15, n. 8, p. 729-735, 2017.

LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 36, p. 1-7, 2016.

LOPES, N. *et al*. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. de M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 1, p. 4-10, 2016.

MAROUN, S. L. C. *et al*. Case report: vertical dengue infection. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 29, n. 3, p. 487-524, 2016.

NASCIMENTO, L. B. *et al*. Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 26, n. 3, p. 433-442, 2017.

NUNES, M. L. *et al*. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Preparación y respuesta ante la eventual introducción Del vírus chikungunyaenlas Américas**. Washington, DC: PAHO, 2011. Disponível em: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/Preparacion-respuesta-introduccion-virus-chikungunya-Americas-2011.pdf?ua=1. Acesso em: 26 jul. 2022

PAIXÃO, E. S. *et al*. Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil, 2006-12: a matched case-control study. **Lancet Infectious Diseases**, New York, NY, v. 17, n. 9, p. 957-964, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Brazil confirms blood-transfusion Zika; PAHO calls for global support. Centers for Infectious Disease Research Policy**. 2016a. Disponível em: http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/02/brazil-confirms-blood-transfusion-zika-paho-calls-global-support. Acesso em: 26 jul. 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, DC: PAHO, 2016b. 136 p. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31207/9789275118900-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 26 jul. 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease**. Washington, DC: PAHO, 2017. 102 p. E-book. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33895/9789275119365_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 26 jul. 2022.

PETERSEN, L. R.; POWERS, A. M. Chikungunya: epidemiology [version 1; referees: 2 approved]. **F1000 Research**, v. 5, p. 82, 2016. Disponível em: https://f1000research.com/articles/5-82. Acesso em: 26 jul. 2022.

PINHO, A. C. O. **Diagnóstico e caracterização molecular do vírus dengue circulante na cidade de Salvador, Bahia, Brasil**. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/13733/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o_ICS_%20Aryane%20Cruz%20Oliveira%20Pinho.pdf . Acesso em: 26 jul. 2022.

POSSAS, C. *et. al*. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 10, p. e180278, 2018.

POZZETO, B. *et al*. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? **World J Virol.**, v. 4, n. 2, p. 113-123, 2015.

RAJAPAKSE, S. *et al*. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Oxford, v. 104, n. 2, p. 89-96, 2010.

REPÚBLICA DOMINICANA. Ministerio de Salud Pública. **Guía de manejo clínico para la infección por el vírus chikungunya (CHIKV)**. Santo Domingo: Ministerio de Salud Pública, 2014. 56 p. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000400023. Acesso em: 26 jul. 2022.

REZENDE H. R. *et al*. First report of *Aedes albopictus* infected by Dengue and Zika virus in a rural outbreak in Brazil. **PLoS One**, v. 15, n. 3, p. e0229847, 2020.

ROWE, E. K. *et al*. Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospita-Acquired Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, CA, v. 8, n. 4, p. e2777, 2014.

SABINO, E. C. *et al*. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. **Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 213, n. 5, p.694-702, 2016.

SAKKAS, H. *et al*. An Update on Sexual Transmission of Zika Virus. **Pathogens**, v. 7, n. 3, p. 66, 2018.

SHUAIB, W. *et al*. Re-emergence of Zika virus: a review on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **The American Journal of Medicine**, New York, NY, v. 129, n. 8, p. 879. e7-879.e12, 2016.

SILVA, L. J.; ANGERAMI, R. N. **Viroses emergentes no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008, p. 29-35.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.

VOUGA, M. *et al*. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. **J Travel Med**., v. 26, n. 8, p. taz077, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva: WHO, 2009. 147 p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188. Acesso em: 26 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Internacional Health Regulations (IRH) Emerngy Committess**. 2016. Disponível em: https://www.who.int/teams/ihr/ihr-emergency-committees/zika-virus-disease-ihr-emergencycommittee. Acesso em: 26 jul. 2022.

YIN, X. *et al*. Vertical transmission of dengue infection: the first putative case reported in China. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 58, p. 90, 2016.

ANEXO A
ORIENTAÇÕES PARA EXAMES LABORATORIAIS DAS ARBOVIROSES – DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de Arboviroses (dengue, chikungunya e Zika) é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área. Independentemente do teste, a amostra deverá ser enviada com uma via da Ficha Epidemiológica (Notificação/Investigação, modelo Sinan On-line), devidamente preenchida, incluída no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

A seguir, estão descritos os exames laboratoriais específicos disponíveis, suas respectivas interpretações e os procedimentos para coleta, conservação, armazenamento e transporte dos espécimes biológicos.

EXAMES ESPECÍFICOS

Isolamento viral: é a técnica pelo qual se inocula amostras biológicas/espécimes clínico em um cultivo celular (C6/36; Vero etc.), com a finalidade de se obter uma replicação viral (massa viral). Para os casos suspeitos de dengue, é o método mais específico (padrão-ouro) e permite, com auxílio de outras técnicas, a identificação do sorotipo de DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). A amostra biológica/espécime clínico deve ser coletada na primeira semana da doença, durante o período de viremia, preferencialmente até o quinto dia do início dos sintomas. O sucesso desse método depende da preservação da amostra biológica/espécime clínico, sendo recomendado mantê-la sob baixas temperaturas (-70ºC) e preferencialmente com criopreservantes para proteger membrana viral e integridade dos vírions. Apresenta resultado positivo/negativo observando-se a presença/ausência do efeito citopático e, subsequente, viabilidade infecciosa do vírus.

Detecção do genoma viral pelo método de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR): o método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, líquido cefalorraquidiano (LCR), fragmentos de vísceras (fígado, baço, linfonodos, coração, pulmão, rim, cérebro, placenta e anexos fetais). Esta técnica permite a detecção de ácido nucleico viral presente nas amostras biológicas, pela amplificação do DNA complementar (cDNA) obtido a partir do RNA viral. A elevada sensibilidade e especificidade, junto à detecção de quantidades mínimas de material genético em amostras de paciente, fazem do RT-PCR um método para o diagnóstico na fase aguda da infecção por DENV. Como na técnica anterior, é ideal que as amostras clínicas sejam coletadas no período de viremia e conservadas em baixas temperaturas (-70ºC).

Detecção da proteína NS1 do vírus (antígeno): o NS1 é um importante marcador de viremia e está presente no soro de pacientes infectados com o vírus dengue (DENV) durante a fase clínica inicial da doença. Esse teste apresenta sensibilidade variável, de acordo com o sorotipo na detecção precoce (durante os primeiros dias da febre), e a especificidade deve ser avaliada com cautela de acordo com a cocirculação de outros *Flavivirus*, encontrados tanto na infecção primária quanto na secundária. Está disponível em duas metodologias: NS1 teste rápido (imunocromatográfico) e NS1 ELISA.

Pesquisa de anticorpos (sorologia): a captura de IgM/IgG por ELISA ou MAC-ELISA/GAG-ELISA são os métodos de escolha mais utilizados atualmente para detecção de infecções recentes (IgM) ou tardia (IgG) em amostras de pacientes de fase convalescente. Na maioria dos casos, somente uma amostra de soro é necessária para a confirmação diagnóstica, que deve ser coletada a partir do

sexto dia de início de sintomas. No entanto, um resultado negativo em amostra de soro coletada não exclui o diagnóstico de dengue, chikungunya ou Zika, uma vez que, em alguns casos, os níveis de IgM podem não ser detectáveis pelo teste, sendo necessária a solicitação de uma segunda amostra para esclarecimento diagnóstico. Nas primoinfecções, os níveis de anticorpos IgM são mais elevados comparados com os presentes nas infecções secundárias.

Deve-se considerar a possibilidade de reações cruzadas. Nesse sentido, cumpre seguir as recomendações e as interpretações estabelecidas nos tópicos de confirmação laboratorial já citadas neste documento.

Outras técnicas também podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico, incluindo o Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) e o teste de Inibição de Hemaglutinação (IH), que exigem amostras do soro pareadas de casos suspeitos (fase convalescente com intervalo de 15 dias entre as duas coletas).

Diagnóstico histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica: é realizado em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, no baço, no coração, nos linfonodos, nos rins, nos pulmões, cérebro, placenta ou anexos fetais. O diagnóstico é presuntivo. A imuno-histoquímica permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina, com emprego de micropolímeros conjugados a enzimas. É um exame confirmatório, no entanto, em áreas de cocirculação de DENV, CHIKV e ZIKV é necessário realizar diagnóstico diferencial para melhor esclarecimento, em virtude da possibilidade de reação cruzada. Sugere-se que a coleta para diagnóstico por anatomia patológica seja realizada até 48h após decretado o óbito.

Orientações para coleta, conservação, armazenamento e transporte das amostras de espécimes biológicos para realização do diagnóstico laboratorial de dengue, chikungunya e Zika

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Sorologias (Método Indireto): Ensaio Imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG e NS-1); Inibição da Hemaglutinação; Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT)	Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR)	• Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, em que a amostra deverá ser coletada até o 5º dia após o início dos sintomas. • Aliquotar 2-3 ml do soro para realizar testes sorológicos. • Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR).	• Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. • Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. • Conservar a -20ºC por até 48h; após este período, manter a -70ºC.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	• Os frascos devem, obrigatoriamente, conter rótulo com as seguintes informações: nome completo do paciente, data da coleta e natureza da amostra (tipo de espécime biológico). • A confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais depende dos cuidados durante a coleta, o manuseio, o acondicionamento e o transporte dos espécimes biológicos. • Para apoiar o resultado laboratorial recomenda-se o preenchimento correto das fichas epidemiológicas, dados clínicos, tempo de doença, data da coleta, cadastro no GAL, entre outros.

continua

continuação

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Biologia Molecular (Método Direto): Transcrição reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR); Sequenciamento Genético	• Sangue, soro/ plasma, líquido cefalorraquidiano (LCR); tecido/ fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, musculoesquelético). • Gestantes: placenta e anexos fetais (disco placentário e cordão umbilical).	• Coletar cerca de 5 ml (criança) e 10 ml (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 ml do soro/plasma para realizar testes moleculares. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml (criança) e 3 ml (adulto) de líquido cefalorraquidiano (LCR), até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm^3 de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48h). • Para investigação de óbitos, coletar 2 cm^3 de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48 horas). • Placenta e anexos fetais: pelo menos duas secções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos 1 cm da margem do disco placentário. • Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e incluindo uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical.	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar a -20ºC por até 48h; após este período, manter a -70ºC.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	As amostras de placenta para análise histopatológica e imuno-histoquímica devem ser coletadas até a 14º semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam-se amostras de sistema nervoso central para IHQ.

continua

continuação

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Isolamento Viral (Método Direto): Inoculação em Celular C6/36; Inoculação em Células Vero	• Soro; líquido cefalorraquidiano (LCR) tecido/ fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, musculoesquelético). • **Gestantes:** placenta e anexos fetais (disco placentário e cordão umbilical).	• Coletar cerca de 5 ml de sangue total, sem anticoagulante, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 ml do soro para realizar o isolamento viral. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 ml de líquido cefalorraquidiano (LCR), até 15 dias após o início dos sintomas. Para urina e sémen, coletar 10 ml até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm^3 de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48h). • Para gestantes, placenta e anexos fetais: pelo menos duas seções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos uma seção da margem do disco placentário. • Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e inclusão de uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical.	• Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. • Rotular o tubo com o nome/ número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. • Conservar a -20ºC por até 48h; após este período, manter a -70ºC.		

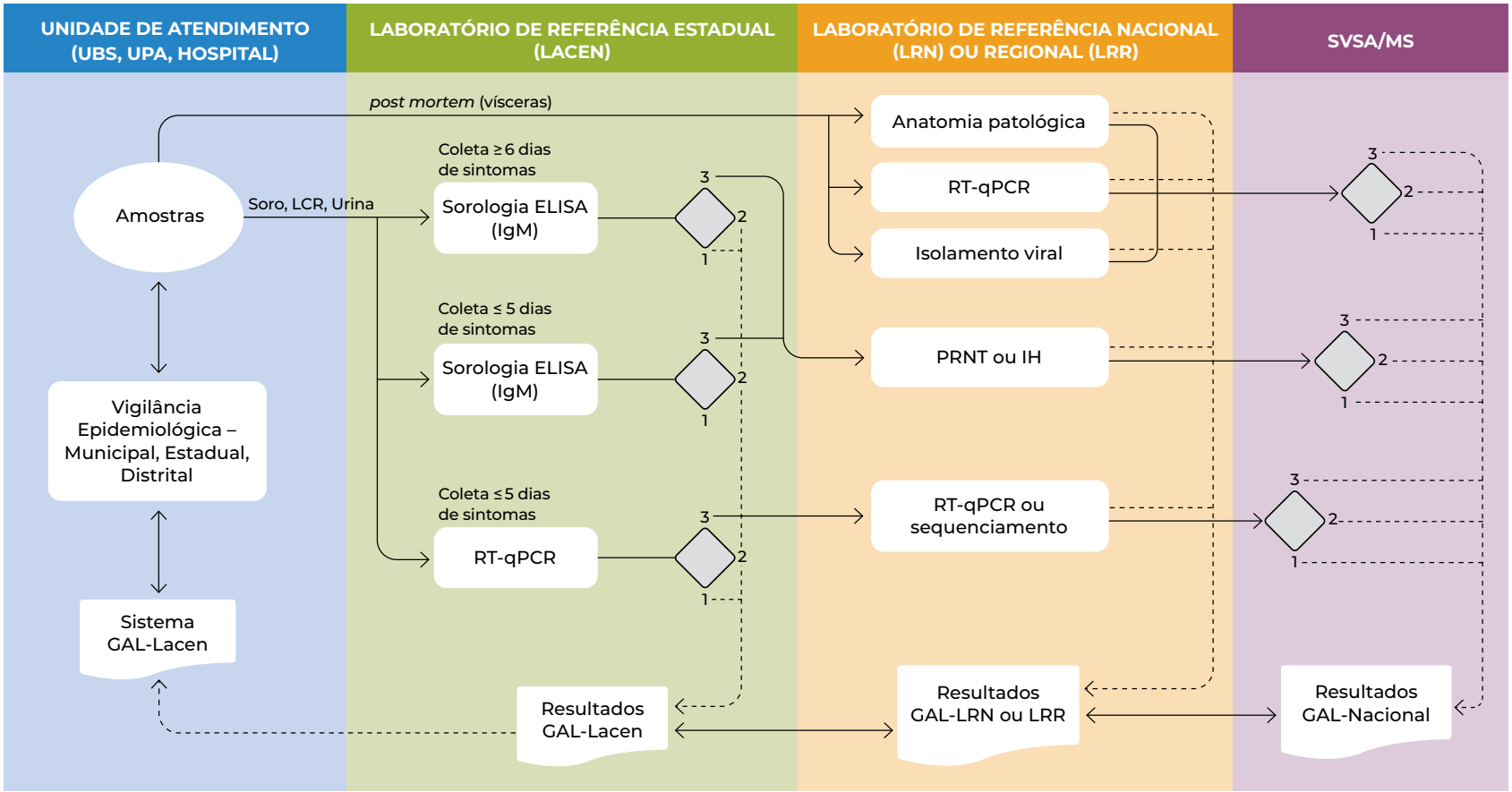
continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Anatomia Patológica: Histopatologia; Imuno--histoquímica	• Tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, musculosquelético). • **Gestantes:** placenta e anexos fetais (disco placentário e cordão umbilical).	• Para investigação de óbitos, coletar 2 cm^3 de fragmentos de vísceras em formalina tamponada a 10%, logo após o óbito (no máximo 48h). • Para gestantes, placenta e anexos fetais: pelo menos duas seções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos uma seção da margem do disco placentário. • Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e inclusão de uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical.	• Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca, anel de vedação e volume de Formalina Tamponada 10 vezes o volume total das vísceras. • Rotular o tubo com o nome/ número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. • Conservar em temperatura ambiente.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) e transportar em temperatura ambiente.	As amostras de placenta para análise histopatológica e imuno--histoquímica devem ser coletadas até a 14ª semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam-se amostras de sistema nervoso central para IHQ.

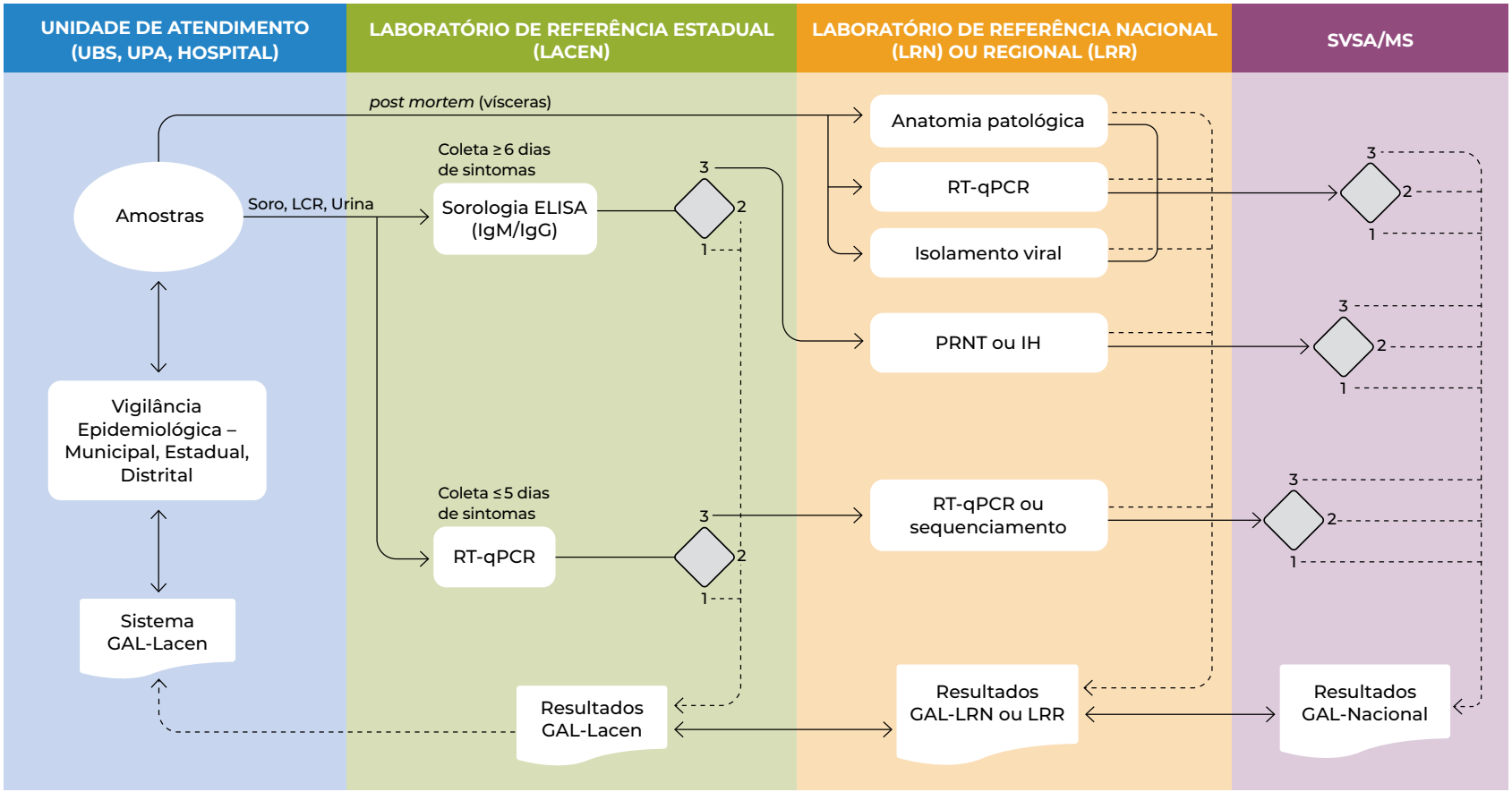
Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.

ALGORITIMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA DIAGNÓSTICO DE DENGUE



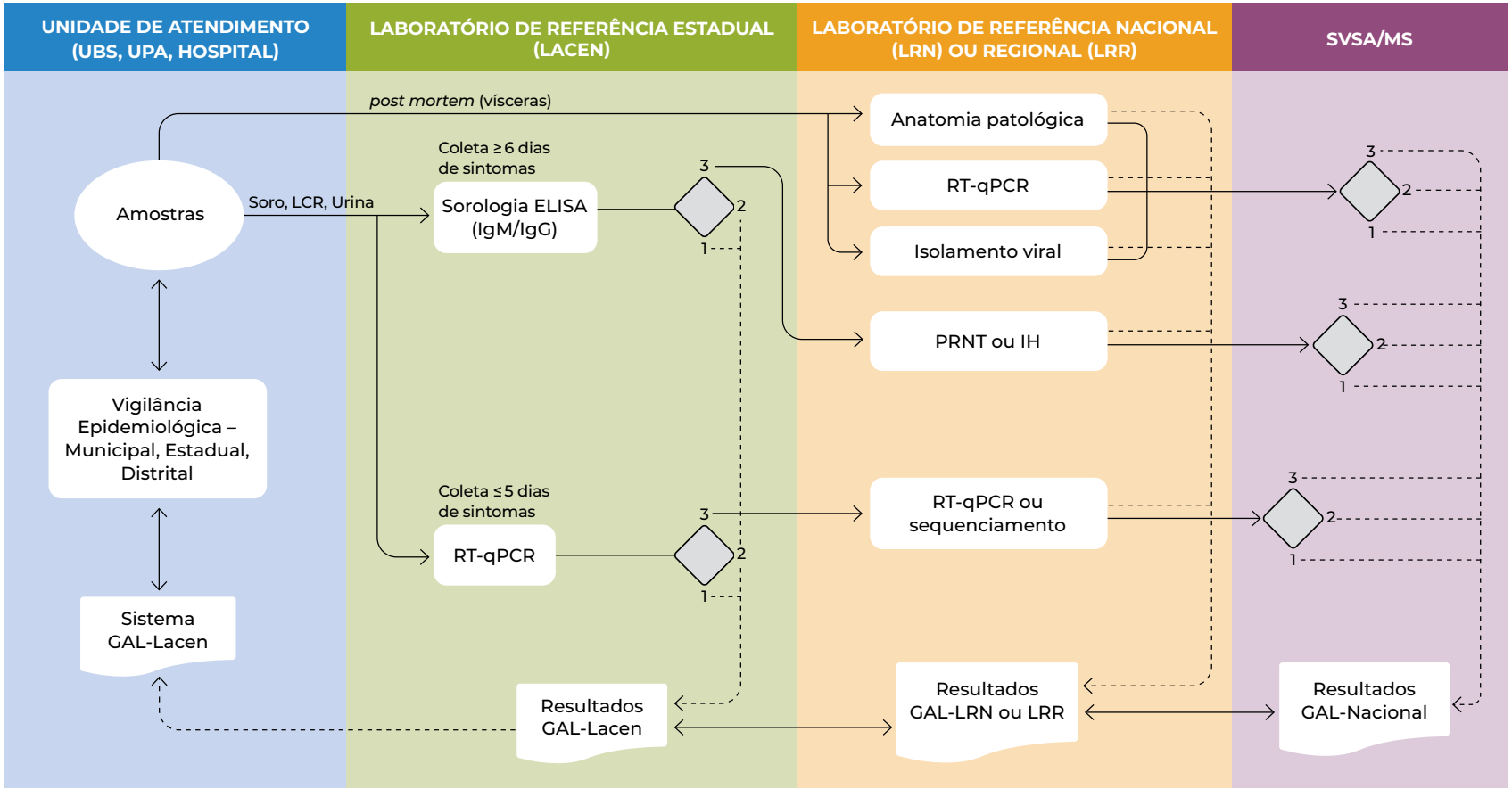
Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.
Legenda:1-Resultado Reagente/Positivo/Detectável. 2-Resultado Não Reagente/Negativo/Não Detectável. 3-Resultado Inconclusivo/Indeterminado
→ Fluxo de envio de amostras
⇢ Fluxo de envio de informação (Liberação de Resultados)

ALGORITIMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA DIAGNÓSTICO DE CHIKUNGUNYA



Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.
Legenda:1-Resultado Reagente/Positivo/Detectável. 2-Resultado Não Reagente/Negativo/Não Detectável. 3-Resultado Inconclusivo/Indeterminado
→ Fluxo de envio de amostras
⇢ Fluxo de envio de informação (Liberação de Resultados)

ALGORITIMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA DIAGNÓSTICO DE ZIKA



Fonte: CGLAB/Daevs/SVSA/MS.
Legenda:1-Resultado Reagente/Positivo/Detectável. 2-Resultado Não Reagente/Negativo/Não Detectável. 3-Resultado Inconclusivo/Indeterminado
→ Fluxo de envio de amostras
⇢ Fluxo de envio de informação (Liberação de Resultados)

ANEXO B
ORIENTAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA E OUTRAS DOENÇAS

Informações sobre o diagnóstico diferencial de dengue, chikungunya, Zika com outras doenças e síndromes clínicas estão descritas no quadro a seguir:

ARBOVIROSES	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Dengue	• **Síndrome febril:** enteroviroses, influenza e outras viroses respiratórias, hepatites virais, malária, febre tifoide, chikungunya, Zika e outras arboviroses. • **Síndrome exantemática febril:** rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enteroviroses, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, doença de Henoch-Schonlein, chikungunya, Zika e outras arboviroses. • **Síndrome hemorrágica febril:** hantavirose, febre amarela, leptospirose, malária grave, riquetsioses e púrpuras. • **Síndrome dolorosa abdominal:** apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda etc. • **Síndrome do choque:** meningococcemia, septicemia, meningite por *Haemophilus infuenzae* tipo B, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites). • **Síndrome meníngea:** meningites virais, meningite bacteriana e encefalites.
Chikungunya	• **Dengue:** febre alta, náuseas, vômitos, exantema, mialgia e cefaleia intensas, dor retrorbital, petéquias e leve artralgia. • **Malária:** história de exposição em áreas de transmissão, periodicidade da febre, paroxismos, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepatomegalia ou esplenomegalia. • **Leptospirose:** mialgia intensa em panturrilhas, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. Considerar a história de exposição a águas contaminadas. • **Febre reumática:** poliartrite migratória de grandes articulações, história de infecção de garganta. Considerar os critérios de Jones para a febre reumática e evidência de infecção prévia pelo estreptococo (cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos para detecção de antígenos estreptocócicos ou títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos). • **Artrite séptica:** leucocitose, derrame articular, acometimento de grandes articulações e história de trauma. • **Zika:** febre baixa ou ausente, exantema frequentemente pruriginoso, cefaleia, artralgia em extremidades distais, mialgia e conjuntivite não purulenta. • **Mayaro:** as manifestações clínicas das duas enfermidades são muito semelhantes, embora aquelas produzidas pelo CHIKV habitualmente sejam bem mais intensas. Quadros clínicos prolongados, com meses de duração, também podem ser causados pelo Mayaro. A transmissão desse vírus, diferentemente do chikungunya, envolve mosquitos silvestres, principalmente os do gênero Haemagogus. • **Oropouche:** febre, exantema, comprometimento articular recorrente, inclusive com edema. O vetor transmissor do vírus é o mosquito da espécie Culicoides paraensis, conhecido como borrachudo, maruim ou pólvora. • **Sífilis:** pode ser visto quadro febril, manifestações cutâneas com acometimento palmoplantar, alopecia, poliartralgia e úlceras orais. • **Doenças autoimunes:** lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, entre outras, podem também cursar com febre e dores articulares.

continua

conclusão

ARBOVIROSES	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Zika	• **Dengue:** febre maior que 38ºC, mialgia mais intensa, astenia mais acentuada, podendo complicar com hemorragias e alterações hemodinâmicas, incluindo choque. Não costuma causar conjuntivite. Alterações laboratoriais expressivas, com hemoconcentração, plaquetopenia e alteração das enzimas hepáticas. • **Chikungunya:** febre maior que 38ºC, assim como se observa na dengue, sendo o maior diferencial a intensidade da poliartralgia/poliartrite de início súbito e debilitante, podendo estar associada a edema articular/periarticular desde o início do quadro. Exantema pruriginoso pode estar presente, com duração habitualmente menor do que na Zika. Pode cursar com conjuntivite leve. • **Eritema infeccioso (parvovírus B19):** pode causar artrite ou artralgia aguda e simétrica, mais frequentemente nas pequenas articulações das mãos e dos pés, nos pulsos e nos joelhos. Frequentemente observa-se exantema. • **Rubéola:** costuma causar febre baixa e coriza. Presença de exantema inicialmente na face, antes de se disseminar para o tronco. Pode haver artrite e linfadenopatia. • **Sarampo:** presença de febre, tosse, dor de garganta, coriza, conjuntivite e linfadenite. Manchas de Koplik precedem o exantema generalizado. • **Riquetsioses:** caracterizam-se pela ocorrência de febre, cefaléia, mialgia e exantema maculopapular, centrípeto e não pruriginoso. Como complicações, são descritas sufusões hemorrágicas, hemorragias, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alterações neurológicas e choque. • **Malária:** febre alta, paroxismo, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepatomegalia ou esplenomegalia. História de exposição em áreas de transmissão. • **Leptospirose:** mialgia intensa, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. História de exposição à água contaminada. • **Outros:** enteroviroses, sífilis secundária, reação de hipersensibilidade, síndrome da mononucleose, reações alérgicas e doenças autoimunes.

ANEXO C
ROTEIRO PARA INVESTIGAÇÃO DE ÓBITOS SUSPEITOS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Nas investigações de óbitos, deve-se considerar como fontes de informações principais o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e sistemas paralelos (FormSUS) e planilhas locais.

Deve-se realizar busca ativa de casos nos serviços de saúde, Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), prontuários e outros registros médicos, Declaração de Óbito (DO) e Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Também são fontes de dados entrevistas com profissionais de saúde (envolvidos na assistência direta com o caso que evoluiu para óbito), entrevistas com familiares (visita domiciliar) e quaisquer fontes consideradas relevantes para a investigação dos óbitos pelos arbovírus DENV, CHIKV e ZIKV.

A coleta sistemática de dados deve ser realizada mediante instrumentos padronizados, permitindo-se a comparação entre os casos investigados ao longo do tempo. Esses instrumentos, que devem contemplar questões relativas ao atendimento/internação do paciente e a entrevista com familiares, são complementares e permitem reconstruir a trajetória clínica e terapêutica dos casos.

Recomenda-se a implantação de Câmara Técnica de Investigação de Óbitos interdisciplinar, com o objetivo de discutir os casos, orientar seu encerramento no Sinan e propor medidas para a redução da ocorrência de novos óbitos.

ANEXO D
PRINCIPAIS INDICADORES RELACIONADOS À FASE DO OVO

Estão descritos, a seguir, os principais indicadores entomológicos – subdivididos em fase de ovo, fase de larva e fase de adulto –, contemplando suas especificações e o método de cálculo.

INDICADORES RELACIONADOS À FASE DE OVO

Índice de Positividade de Ovo (IPO): indica a porcentagem de armadilhas positivas.
IPO = número de armadilhas positivas/número de armadilhas examinadas x 100 imóveis.

Índice de Densidade de Ovo (IDO): indica o número médio de ovos por armadilha positiva.
IDO = número de ovos/número de armadilhas positivas

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

CID-10: P35.4

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) compreende um conjunto de sinais e sintomas apresentados por conceptos que foram expostos à infecção pelo vírus Zika (ZIKV) durante a gestação, podendo comprometer o crescimento e o desenvolvimento neurocognitivo, motor, sensorial e odontológico, e levar a incapacidades ou à morte (Del Campo *et al.*, 2017; França *et al.*, 2018; Freitas *et al.*, 2020).

AGENTE ETIOLÓGICO

É causada devido à infecção gestacional pelo flavivírus ZIKV (Centers for Disease Control and Prevention, 2019; Freitas *et al.*, 2020).

RESERVATÓRIO

Seres humanos e primatas não humanos (PNHs) são reservatórios do ZIKV (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

VETOR

Mosquitos do gênero *Aedes*, especialmente *A. aegypti* e *A. albopictus* (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão do ZIKV ocorre usualmente a partir da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Aedes* (*A. aegypti* e *A. albopictus*) em um hospedeiro humano. Outros mecanismos de transmissão são por hemotransfusão ou por via sexual. No contexto da SCZ, a transmissão vertical, da gestante para o embrião ou feto, ocorre durante a gestação. Diversos estudos demonstraram a capacidade do ZIKV de atravessar a barreira placentária e infectar o concepto (Chiu *et al.*, 2020; Robinson *et al.*, 2018; Zanluca; Noronha; Santos, 2018). Quanto à amamentação, estudos não identificaram a replicação do vírus em amostras do leite humano, sendo recomendada a manutenção do aleitamento materno (Centers for Disease Control and Prevention, 2019; Recife, 2020).

SUSCETIBILIDADE

O embrião ou feto é suscetível durante todo o período gestacional; entretanto, quanto mais precoce for a infecção gestacional, mais graves tendem a ser os desfechos adversos. Desse modo, tem-se o primeiro trimestre gestacional como o período mais crítico para ocorrência de anomalias congênitas decorrentes da infecção pelo ZIKV (Liang *et al.*, 2019; Zorrilla *et al.*, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A SCZ é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, sendo a microcefalia um sinal clínico bastante comum. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pelo perímetro cefálico (PC) com medida inferior a -2 desvios-padrão abaixo da média específica, considerando indivíduos do mesmo sexo e idade gestacional, de acordo com as curvas de referência InterGrowth-21 (disponível em: https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/), para recém-nascidos com menos de 48h, nascidos pré-termo, e tabelas da OMS (disponível em: https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/head-circumference-for-age) em casos de recém-nascidos ou crianças após 48h de vida, nascido a termo ou pós-termo. Além disso, considera-se a medida do PC inferior a -3 desvios-padrão como microcefalia grave, a qual está geralmente associada a atraso no desenvolvimento e a anormalidades neurológicas.

Fetos, recém-nascidos (RNs) e crianças com a SCZ podem apresentar outras manifestações clínicas e neurológicas, como: retardo do crescimento intrauterino; convulsões; atraso no neurodesenvolvimento relacionado à problemas de fala ou de outras fases do desenvolvimento, tais como a aquisição da capacidade de sentar, de permanecer em pé e de andar; deficiência intelectual, representada pela habilidade reduzida de aprender e exercer atividades do dia a dia; problemas motores e de equilíbrio; dificuldades de se alimentar, como dificuldade para engolir; deficiência auditiva; problemas de visão; além de distúrbios endócrinos. Nos Quadros 1, 2 e 3 são mostrados os principais achados clínicos e de imagem para a SCZ no pré-natal, até o 1º mês de vida e após esse período, respectivamente (Brasil, 2017; Freitas *et al.*, 2020; PAHO; WHO, 2016; Pires *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2020; Villar *et al.*, 2014).

QUADRO 1 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika durante o pré-natal

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações do sistema nervoso	• Microencefalia/microcefalia • Alterações de fossa posterior: dismorfismo de *vermis* cerebelar • Ventriculomegalia • Hidrocefalia • Calcificações cerebrais disseminadas • Disgenesia de corpo caloso • Esquizencefalia/porencefalia • Hipoplasia do córtex • Lisencefalia
Dismorfias craniofaciais	• Desproporção craniofaciais • Face plana • Microftalmia • Retrognatia • Occipital proeminente • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo
Outras alterações	• Alteração do volume amniótico (polidrâmnio) • Retardo do crescimento intrauterino

Fonte: Cgiae/Daent/SVSA/MS.

*Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

QUADRO 2 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika do nascimento até o 1º mês de vida

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações do sistema nervoso	• Calcificações cerebrais disseminadas • Alterações no desenvolvimento cortical cerebral • Simplificação do padrão de giros e sulcos cerebrais/polimicrogiria • Ventriculomegalia/dilatação ventricular • Alterações do padrão de fossa posterior • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e corpo caloso
Alterações oculares ou auditivas	• Alterações retinianas atróficas • Alterações do nervo óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar) • Alteração da função visual • Alterações auditivas • Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) • Movimentos oculares anormais
Alterações neuropsicomotoras	• Alterações do tônus muscular • Alteração de postura • Exagero dos reflexos primitivos • Hiperexcitabilidade • Hiperirritabilidade • Crises epiléticas • Dificuldades de sucção e de deglutição/disfagia
Achados clínicos dismorfológicos	• Microcefalia • Desproporção craniofacial • Deformidades articulares e de membros • Microftalmia • Retrognatia • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo • Occipital proeminente
Alterações musculoarticulares	• Limitação do movimento de articulações maiores (artrogripose) e dos dedos da mão (camptodactilia)

Fonte: Cgiae/Daent/SVSA/MS.

*Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

QUADRO 3 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika após o 1º mês do nascimento

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações físicas	**Mais frequentes**: Desproporção craniofacial • Microcefalia • Luxação congênita de quadril **Raramente**: Alteração na genitália – criptorquidia
Alterações do sistema nervoso	**Mais frequentes**: • Calcificações cerebrais • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e do corpo caloso • Alteração do padrão de sulcos e giros • Ventriculomegalia
Alterações oculares ou auditivas	**Mais frequentes**: • Alterações auditivas detectadas através dos exames BERA/EOA • Alterações visuais (desatenção visual/estrabismo/manifestos/ nistagmo) • Alterações visuais detectadas através do mapeamento de retina/ reflexo olho vermelho/fotodocumentação digital da retina (RetCam) **Frequentes**: • Alterações auditivas (perda auditiva sensorioneural unilateral ou bilateral) **Raramente**: • Microftalmia • Catarata • Glaucoma
Alterações funcionais	**Mais frequentes**: • Refluxo gastresofágico/disfagia • Epilepsia/espasmos • Irritabilidade • Hipertonia • Hipertonia/persistência dos reflexos arcaicos (RTCA)

Fonte: Cgiae/Daent/SVSA/MS.

* Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

A partir da realização da anamnese da gestante quanto à presença da possível infecção gestacional pelo vírus Zika e da identificação de sinais ou sintomas no feto compatíveis a SCZ (Quadro 1); e/ou do exame físico completo do recém-nascido ou criança que apresente manifestações clínicas compatíveis com a SCZ (Quadros 2 e 3); aliada a análise do cenário epidemiológico quanto à presença de circulação viral e a investigação epidemiológica da família quanto à recorrência de anomalias congênitas, é possível estabelecer o diagnóstico clínico-epidemiológico da SCZ. As manifestações clínicas da doença são descritas no tópico "Manifestações clínicas e complicações". Além disso, no *Guia prático: diagnóstico de anomalias congênitas no pré-natal e ao nascimento* (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_diagnostico_anomalias_congenitas_nascimento.pdf) são destacadas as avaliações que podem auxiliar no diagnóstico das alterações e anomalias congênitas características da SCZ.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

O diagnóstico laboratorial específico para a confirmação da infecção pelo ZIKV é considerado uma importante etapa de investigação. Para tanto, faz-se necessária uma avaliação clínico-epidemiológica criteriosa do caso investigado, uma vez que ela permitirá a definição do tipo de amostra e do método diagnóstico mais adequado. Os exames que podem ser solicitados para o diagnóstico laboratorial de casos suspeitos de infecção pelo vírus Zika são:

- RT-qPCR para ZIKV.
- Sorologia para detecção de anticorpos contra o ZIKV (imunoglobulinas classes M ou G).
- Teste rápido para detecção de anticorpos contra o ZIKV (imunoglobulinas classes M ou G).
- Ensaios imunoenzimáticos (ELISA).

Exames inespecíficos

Os exames inespecíficos podem ser solicitados, a fim de se complementar a investigação e a classificação dos casos. São eles:

- Hemograma.
- Dosagem sérica de AST/TGO e ALT/TGP.
- Dosagem sérica de bilirrubinas direta e indireta.
- Dosagem de ureia e creatinina.
- Dosagem sérica de lactato desidrogenase e outros marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, ferritina).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os seguintes exames são recomendados para diagnóstico por imagem da SCZ:

- **Ultrassonografia obstétrica (USG):** recomendada para identificação de fetos com microcefalia e outras anomalias congênitas durante a gestação. É indicada para gestantes como rotina do acompanhamento pré-natal, no primeiro trimestre da gestação. A segunda ultrassonografia obstétrica será feita a partir da avaliação do profissional de saúde que acompanha a gestante, considerando-se o contexto epidemiológico de exposição das gestantes a agentes infecciosos potencialmente envolvidos com o desenvolvimento de anomalias congênitas.
- **Ultrassonografia transfontanela (US-TF):** indicada para recém-nascido ou crianças com suspeita de exposição congênita ao ZIKV, com fontanela aberta (até aproximadamente 6 meses), que nasceram aparentemente sem alterações morfológicas (exemplo: sem microcefalia).
- **Tomografia computadorizada de crânio (TCC) sem contraste:** para recém-nascidos ou crianças com microcefalia e para aquelas sem microcefalia em que, após a US-TF, ainda persista dúvida diagnóstica, ou conforme indicação clínica.
- **Fundoscopia ou oftalmoscopia:** recomendadas para identificação de alterações do nervo óptico ou da retina, pois algumas crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mesmo sem microcefalia, podem apresentar essas alterações.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SCZ possui manifestações clínicas que impõe a realização do diagnóstico diferencial com as infecções pelos agentes STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes vírus), as arboviroses dengue e chikungunya, entre outros agentes infecciosos, considerando a situação epidemiológica local.

O principal diagnóstico diferencial com outras infecções congênitas do grupo STORCH se dá em relação à infecção congênita por citomegalovírus (CMV). O CMV também pode causar microcefalia congênita e calcificações intracranianas muito parecidas com o padrão do ZIKV. Como o exame para detecção do CMV não faz parte da rotina de exames pré-natais e a maioria das grávidas não tem sintomas associados à doença, é importante que o exame laboratorial para este agente etiológico seja solicitado sempre que houver o nascimento de uma criança com microcefalia.

Caso a criança apresente anomalia(s) congênita(s) e a investigação para a infecção pelo ZIKV e pelos agentes infecciosos citados acima se esgote, outros exames complementares para diagnóstico diferencial poderão ser realizados de acordo com a capacidade operacional do Sistema Único de Saúde (SUS).

Alterações genéticas cromossômicas e gênicas também são causas importantes de microcefalia grave e de algumas anomalias congênitas características da SCZ. Na presença de alterações morfológicas externas ou internas, pode ser feita também a investigação genética para auxiliar no diagnóstico.

Também é importante considerar durante a realização do diagnóstico clínico e diferencial que muitas microcefalias leves podem não estar associadas a nenhuma infecção ou síndrome congênita, sendo parte de variações familiares e tendo ótimo prognóstico. Nesses casos, a realização de exames de imagem cerebral é de grande importância para o diagnóstico diferencial.

TRATAMENTO

A assistência às crianças acometidas pela SCZ deve ser direcionada às anomalias congênitas e às alterações funcionais observadas. Quanto mais precoces forem a detecção e a intervenção, seja clínica, cirúrgica ou reabilitadora, melhor será o prognóstico da criança.

As crianças acometidas por essa síndrome devem ter o acompanhamento ambulatorial ou domiciliar por uma equipe multiprofissional, para garantir seu máximo desenvolvimento. Em uma equipe multiprofissional, destacam-se pediatras neonatologistas, geneticistas, enfermeiros, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, neurologistas, oftalmologistas, otorrinolaringologistas, entre outros, a depender da necessidade. Para mais informações sobre a atenção às crianças expostas ao ZIKV na gestação, acesse a **Linha de Cuidado sobre a SCZ** (https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/zika/).

O acompanhamento psicossocial da família é também muito importante pela readequação da organização familiar que o nascimento de uma criança com síndrome grave pode causar, especialmente nas famílias em situação social vulnerável.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Notificar e investigar todos os casos e óbitos suspeitos de SCZ.
- Monitorar o perfil epidemiológico da SCZ.
- Detectar precocemente surtos de SCZ.
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas sobre a SCZ.
- Recomendar medidas de prevenção e controle da SCZ.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Serão considerados como casos suspeitos:

Feto

Todo feto suspeito (a partir da oitava semana até o nascimento) que, durante a gestação, apresente um ou mais dos seguintes critérios:

Critério de imagem

- Exame de imagem com pelo menos dois dos sinais mais frequentes (Quadro 1).

Critério laboratorial

- Gestante com resultado laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika durante a gestação.

Recém-nascido (com até 28 dias de vida)

Todo RN, com até 28 dias de vida, que enquadre-se em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério clínico/imagem

- RN que apresente dois ou mais sintomas presentes no Quadro 2.

  OU
- Ultrassonografia com padrão alterado durante a gestação (conforme alterações descritas no Quadro 1).

Critério laboratorial

- Mãe com resultado laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika durante a gestação ou em até 48 horas após o parto.

Criança (após 28 dias de vida)

Toda criança, após 28 dias de vida, que enquadre-se em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério clínico/imagem

- Criança que apresente dois ou mais sintomas presentes no Quadro 3.

Critério laboratorial

- Mãe com resultado laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika durante a gestação ou em até 48 horas após o parto.

Óbito fetal (após 22º semana gestacional) ou natimorto

Todo óbito fetal (após 22º semana gestacional e antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe) ou natimorto (que, depois da separação, não respirar nem apresentar outro sinal de vida, como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária) que apresente um ou mais dos seguintes critérios:

Critério clínico/imagem

- Feto morto ou natimorto que apresente dois ou mais sintomas presentes no Quadro 1 e 2.

Critério laboratorial

- Quando a gestante ou mãe apresentar resultado de exame laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika, realizado durante a gestação ou dentro das primeiras 48 horas após o parto.

Confirmado

Será considerado como confirmado para a SCZ o caso nas seguintes condições:

- **Feto:** gestante com resultado positivo ou reagente para o ZIKV no teste com melhor desempenho E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos uma STORCH E com exame de imagem apresentando duas ou mais alterações, conforme o Quadro 1.
- **Recém-nascido (com até 28 dias) ou criança (após 28 dias):** resultado positivo ou reagente para o ZIKV no recém-nascido ou na criança OU resultado positivo ou reagente OU resultado positivo ou reagente para o ZIKV da mãe E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos uma STORCH (amostras coletadas ainda na gestação ou em até 48 horas após o parto) E dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados nos Quadros 2 e 3.

- **Óbito fetal (após 22º semana gestacional):** gestante com resultado positivo ou reagente para o ZIKV, a partir de amostras colhidas durante a gestação E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos uma STORCH em amostra da gestante E um ou mais achados clínicos descritos no quadro 1.
- **Natimorto:** resultado positivo ou reagente para o ZIKV em amostra do natimorto E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos uma STORCH em amostra da gestante (amostras coletadas ainda na gestação ou em até 48 horas após o parto),ou natimorto E um ou mais achados clínicos descritos nos Quadros 1 e 2, desde que afastadas outras causas de óbito.

Provável

Serão considerados como prováveis casos de SCZ todos os RN, crianças, fetos e natimortos que possuírem dois ou mais dos sinais e sintomas apresentados nos Quadros 1, 2 e 3, de mães COM relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação E sem resultado laboratorial para o ZIKV, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do referido caso E resultado inconclusivo ou negativo para pelo menos uma STORCH.

Inconclusivo

Todo caso suspeito em que não seja possível realizar a investigação etiológica, por motivo de recusa ou por não ser possível encontrá-lo após três tentativas, durante a investigação, E cujos resultados laboratoriais e informações disponíveis não permitam classificá-lo em outra categoria.

Excluído/inativo

Todo caso notificado que não cumprir qualquer definição de caso para suspeito ou que estiver duplicado ou tiver sido notificado apenas para teste de digitação. Esse caso não deve entrar na contabilidade da série temporal de casos.

Descartado

Todo caso que cumpre a definição de suspeito e que, após investigação, não se enquadrar nas definições de confirmado, provável, inconclusivo ou excluído/inativo.

NOTIFICAÇÃO

Conforme disposto na Portaria n.º 420, 2 de março de 2022, a SCZ é um agravo de notificação compulsória em todo o território nacional. Todos os casos que atenderem às definições de caso previamentes citadas deverão ser registrados no formulário eletrônico Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp-Microcefalia), disponível no endereço: http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel. Além disso, também devem ser registrados nos sistemas de informação oficiais apresentados no Quadro 4.

QUADRO 4 – Sistemas de Informação onde os casos de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika devem ser notificados/registrados, segundo momento da identificação do caso

LOCAL DE REGISTRO DAS NOTIFICAÇÕES	MOMENTO DA IDENTIFICAÇÃO DO CASO		
	PRÉ-NATAL	AO NASCER	NA PUERICULTURA
Resp-Microcefalia	• Feto • Óbito fetal	• Natimorto • RN	• RN • Criança
Sinasc		RN	
SIM	Óbito Fetal (usar o código P35.4 – SCZ)	Natimorto (usar o código P35.4 – SCZ)	Óbito (usar o código P35.4 – SCZ)
GAL		RN	RN
e-SUS APS	• Feto • Óbito fetal		• Natimorto • RN • Criança

Fonte: Cgiae/Daent/SVSA/MS.

Legenda: Resp-Microcefalia: Registro de Eventos de Saúde Pública; Sinasc: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos; SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade; GAL: Gerenciador de Ambiente Laboratorial; e-SUS APS: e-SUS Atenção Primária; RN: recém-nascido.

Conforme citado no Quadro 4, além do Resp-Microcefalia, os casos e óbitos de SCZ também devem ser notificados no Sinasc e SIM, respectivamente.

Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc)

No Sinasc não existe nenhum código específico habilitado para SCZ. Desse modo, para um RN diagnosticado ou suspeito para SCZ, recomenda-se ao profissional de saúde descrever no Bloco VI, campo 41, da Declaração de Nascido Vivo (DNV), todas as anomalias congênitas identificadas ao nascimento no indivíduo.

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)

- Caso o óbito/óbito fetal/natimorto tenha diagnóstico confirmado para SCZ, recomenda-se ao médico registrar a SCZ na Parte I da Declaração de Óbito (DO), na última linha do atestado, quando a SCZ contribui diretamente para a cadeia do óbito. As anomalias características da SCZ (Quadros 1 e 2) que contribuíram diretamente para a cadeia do óbito também devem ser registradas nas outras linhas da Parte I do atestado. As outras anomalias, se houver, características da SCZ, que não contribuíram diretamente para cadeia de eventos que ocasionaram o óbito, devem ser registradas na Parte II da DO.
- Quando um indivíduo é diagnosticado com SCZ, mas a síndrome não contribuiu diretamente para a cadeia de eventos que ocasionaram o óbito, recomenda-se ao médico registrar a SCZ na Parte II da DO.
- Se, no momento do preenchimento da DO, a causa da morte ainda não estiver esclarecida para SCZ (caso suspeito), o médico deverá registrar as anomalias características da SCZ na Parte I da DO, se tais anomalias tiverem contribuído para a cadeia de eventos que

ocasionaram o óbito; OU na Parte II do atestado, se não tiverem contribuído diretamente para a cadeia de eventos que ocasionaram o óbito.

- O código P35.4 (doença congênita do vírus Zika) está atualmente habilitado no SIM para codificar a SCZ descrita na DO. Portanto, recomenda-se aos codificadores utilizarem esse código para a codificação de óbitos nos quais a SCZ foi descrita como contribuindo direta ou indiretamente para o óbito.
- Para mais informações sobre a descrição e codificação da SCZ na DO acesse as seguintes Notas Técnicas n.º 16 e n.º 17/2022 (https://bit.ly/3OKNOzs e https://bit.ly/3baZAp4).

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação dos casos e dos óbitos suspeitos de SCZ proporciona uma sistematização da assistência de acordo com as necessidades de cada RN ou criança, a partir do fortalecimento dos achados da vigilância e de um diagnóstico completo.

Roteiro para investigação epidemiológica

O processo de investigação dos casos e dos óbitos suspeitos notificados é composto por três etapas distintas e complementares: a primeira, para identificar se o caso ou o óbito é decorrente de processo infeccioso durante a gestação; a segunda, para identificar, de forma ampliada e complementar, o diagnóstico da criança; e a terceira, para acompanhar a evolução dos casos notificados.

Identificação do paciente

Deve-se preencher a ficha eletrônica de notificação dos casos suspeitos de SCZ, localizada no Resp-Microcefalia, que contém os elementos essenciais a serem coletados. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos. Outras observações podem ser incluídas, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

É necessário consultar o prontuário da gestante/puérpera e da criança e entrevistar profissionais da equipe que realizou a assistência para complementação das informações clínicas sobre o caso.

Recomenda-se que seja investigado e registrado todo o histórico referente aos seguintes tópicos:

- Antecedentes familiares (transtornos genéticos, microcefalia etc.).
- Antecedentes maternos (infecções intrauterinas, insuficiência placentária, acompanhamento pré-natal, número de abortos prévios, doenças maternas preexistentes, relato de exantema durante a gestação).
- Exposição a substâncias tóxicas com potencial teratogênico (medicamentos, drogas ilícitas, álcool, tabagismo, inseticidas e cosméticos, entre outras) durante a gravidez.
- Exposição em altas doses à radiação ionizante durante a gravidez.
- Sinais e sintomas clínicos sugestivos de infecção, durante a gestação, pelo ZIKV, sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus, além da informação sobre resultados de exames laboratoriais, incluindo em qual trimestre a infecção ocorreu.

- Suspeita clínica de infecção pelo ZIKV considerando: contato da gestante com fluidos corporais de pessoas confirmadas de infecção pelo ZIKV, gestantes receptoras de sangue ou hemoderivados durante a gestação.
- Alteração do padrão na USG do feto.
- Exame físico e neurológico do RN e criança.
- Relato de atrasos ou aceleração dos marcos do desenvolvimento da criança.
- Informações relativas aos exames de imagem (ultrassonografia obstétrica, ultrassonografia transfontanela, tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética e fundoscopia) do RN e criança.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

A confirmação da suspeita diagnóstica se dá com base no exame clínico, nos exames de imagem, exames laboratoriais e informações epidemiológicas, conforme discutido nos tópicos anteriores neste capítulo.

Para identificação da área de transmissão

É necessário que, após identificação de caso suspeito para SCZ, seja realizada visita ao local de residência e verificado se corresponde a uma área de provável transmissão da doença (focos de *Aedes aegypti*).

Coleta e remessa de material para exames

Em casos suspeitos de SCZ, as instruções para coleta de amostras para diagnóstico laboratorial são:

- Toda gestante, independentemente da idade gestacional, que for suspeita de infecção pelo ZIKV e que atenda aos critérios previstos para realização de exames laboratoriais, deve ter amostra coletada na intenção de auxiliar o diagnóstico de SCZ do feto/RN.
- Recém-nascidos ou criança, com uma ou mais alterações presentes no Quadro 2, ou aqueles sem malformações evidentes ao nascer cujas mães tiveram diagnóstico confirmado de infecção por ZIKV (laboratorial) durante a gestação, deverão ter amostras de sangue e urina coletadas, simultaneamente, no momento de identificação do caso para realização do teste rápido, da sorologia ELISA IgM anti-Zika, sorologia ELISA IgG anti-Zika ou RT-qPCR.

Análise de dados

Considerando-se as informações registradas nos diversos sistemas de informação que podem ser fonte de dados para a vigilância da SCZ (Quadro 4), recomenda-se que seja realizada a análise dos dados sistematicamente, principalmente em momentos de aumento de casos do vírus Zika, para permitir o monitoramento e a avaliação da magnitude do agravo, bem como orientação quanto às medidas que devem ser adotadas.

Encerramento de casos

Os casos de SCZ devem ser encerrados adequada e oportunamente no Resp-Microcefalia, em até 180 dias. É necessário que todos os achados da investigação epidemiológica sejam minuciosamente avaliados, e a classificação final do caso deverá seguir os critérios descritos no item "Definição de caso".

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

Reduzir a ocorrência de casos de gestantes infectadas pelo ZIKV e, por conseguinte, diminuir o número de casos de crianças nascidas com SCZ ou de óbitos decorrentes dessa síndrome.

ESTRATÉGIA

As ações de prevenção ao ZIKV estão voltadas para o combate ao mosquito *Aedes aegypti* e para a proteção individual. Essas ações devem ser priorizadas e estimuladas por meio da educação em saúde (Melo; Silva; La Corte, 2019; Recife, 2020).

Ações para a população em geral

As ações prioritárias devem ser voltadas para:

- Eliminação de criadouros do vetor, mediante o uso de proteção de reservatórios de água para consumo humano e de animais, cuidados para evitar acúmulo de água (em pneus, garrafas etc.), limpeza de terrenos, descarte apropriado do lixo.
- Dispersão de inseticidas (fumacê) para as formas aladas do vetor, a ser realizada pelo órgão de controle da infestação vetorial segundo critérios técnicos.
- Redução da exposição ao mosquito com o uso de mosquiteiros, telas, repelentes e roupas que cubram a maior área possível da superfície corporal.

Ações para gestantes

Durante todo o período da gestação, as mulheres devem redobrar os métodos de prevenção ao ZIKV. As ações de prevenção devem ser voltadas para:

- Redução da exposição por via sexual, por meio do estímulo do sexo seguro na gestação, com o uso de preservativos masculino ou feminino.
- Redução da exposição das gestantes nos horários de pico de aparecimento do mosquito (amanhecer e anoitecer).
- Utilização de barreiras mecânicas, como roupas de manga comprida e calças, mosquiteiros e telas.
- Uso de repelente em áreas mais expostas do corpo, como as mãos, o pescoço, o rosto e todas as áreas que também podem ficar expostas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional**: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em: 29 out. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Avaliação clínica e doença: Zika virus**. [*S. l.*]: CDC, 2019. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html. Acesso em: 18 nov. 2020.

CHIU, C.-F. *et al*. The Mechanism of the Zika Virus Crossing the Placental Barrier and the Blood-Brain Barrier. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 214, 2020.

DEL CAMPO, M. *et al*. Me phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

FRANÇA, G. V. A. de *et al.* Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 27, n. 2, p. e2017473, 2018.

FREITAS, D. A. *et al*. Congenital Zika syndrome: A systematic review. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 12, p. e0242367, 2020.

LIANG, B. *et al*. Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. **Virulence**, Londres, v. 10, n. 1, p. 768-775, 2019.

MELO, V. A. D.; SILVA, J. R. S.; LA CORTE, R. Personal protective measures of pregnant women against Zika virus infection. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, p. 72, 2019.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALT ORGANIZATION. **Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications**. Washington, DC: OPAS, 2016. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

PIRES, L. *et al*. Microcephaly: investigation and diagnostic approach. Residência Pediátrica, v. 9, n. 1, p. 70-79, 2019.

RECIFE (PE). Secretaria Municipal de Saúde. **Guia de apoio para profissionais da no contexto da Síndrome da Zika Congênita**. Recife: SES, 2020.

RIBEIRO, B. N. de F. *et al*. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: What do we know so far?. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 314-322, 2017.

ROBINSON, N. *et al*. **Congenital Zika syndrome**: Pitfalls in the placental barrier. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltda, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1002/rmv.1985. Acesso em: 10 mar. 2021.

SILVA, P. F. S. da. *et al*. Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: A cross- sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. **BMC Pediatrics**, London, v. 20, n. 1, p. 472, 2020.

VILLAR, J. *et al*. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, England, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

ZANLUCA, C.; NORONHA, L. de; SANTOS, C. N. D. dos. Maternal-fetal transmission of the zika virus: An intriguing interplay. **Tissue Barriers**, v. 6, n. 1, p. e1402143, 2018.

ZORRILLA, C. D. *et al*. Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. Suppl 10, p. S891-S896, 2017.

FEBRE AMARELA

CID-10: A95

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, de evolução abrupta e gravidade variável, com elevada letalidade nas suas formas graves. O agente etiológico é transmitido por artrópodes (vetores), da família Culicidae, habitualmente conhecidos como mosquitos e pernilongos. A importância epidemiológica decorre da gravidade clínica, da elevada letalidade e do potencial de disseminação e impacto, sobretudo se a transmissão for urbana, por *Aedes aegypti*.

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da febre amarela é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, protótipo da família Flaviviridae (Vasconcelos, 2003).

HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

No ciclo silvestre da febre amarela, os primatas não humanos (PNHs) são considerados os principais hospedeiros, amplificadores do vírus, sendo vítimas da doença assim como o ser humano, que nesse ciclo apresenta-se como hospedeiro acidental. As principais espécies de culicídeos (mosquitos silvestres) implicadas na transmissão são *Haemagogus janthinomys* e *Hg. leucocelaenus*, além de diversas espécies do gênero *Sabethes*. Os mosquitos são considerados os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela, pois, uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida. No ciclo urbano, não registrado no Brasil desde 1942, o ser humano é o principal hospedeiro com importância epidemiológica e as espécies de culicídeos (mosquitos vetores) implicadas na transmissão são do gênero *Aedes*, principalmente o *Ae. aegypti*, mantendo-se um ciclo homem-mosquito (Tauil, 2010; Brasil, 2017b).

MODO DE TRANSMISSÃO

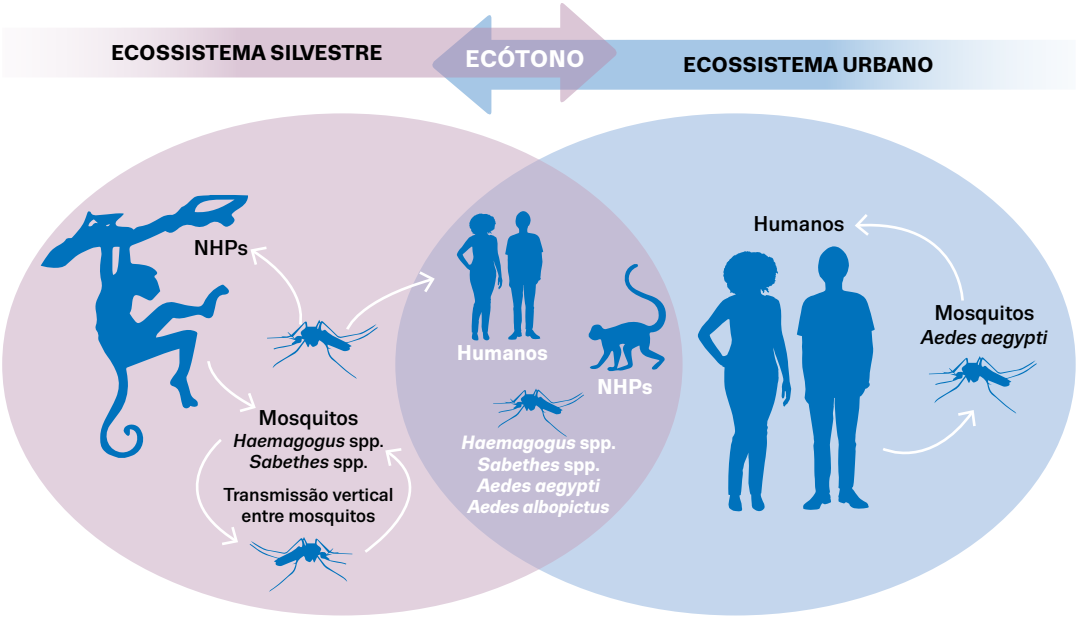
Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, consequentemente, a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a transmissão também ocorre de forma vertical, na qual as fêmeas podem transferir o vírus para a sua prole, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Ae. aegypti*) infectados. No ciclo silvestre, os transmissores são mosquitos com hábitos predominantemente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina (Figura 1). No Brasil, a espécie *Hg. janthinomys* destaca-se na transmissão, embora o *Hg. leucocelaenus* tenha assumido maior importância em algumas áreas nas últimas décadas. Outras espécies encontradas naturalmente

infectadas com vírus e que, possivelmente, contribuem na manutenção do vírus na natureza são: *Hg. albomaculatus*, *Sa. glaucodaemon*, *Sa. chloropterus*, *Sa. cyaneus* e *Sa. soperi*. Algumas espécies documentadas com o vírus, como *Ae. serratus*, *Ae. scapularis*, *Psorophora ferox* e *Ae. albopictus*, necessitam de mais estudos para avaliação de sua importância na epidemiologia do vírus na natureza.

Atualmente, deve-se considerar a sobreposição de ecossistemas e ecótonos de transmissão como importantes cenários de pressão ecológica para a adaptação do vírus e eventual reurbanização da transmissão. Nas últimas décadas, a combinação progressiva de vários fatores tem contribuído para expandir gradativamente a sobreposição dos ecossistemas (silvestre e antrópico), bem como para aproximar o ciclo silvestre da febre amarela (por *Haemagogus* sp.) e o território onde vivem as espécies sinantrópicas, o que pode facilitar infecções humanas e, cada vez mais, favorecer o ressurgimento da transmissão urbana por *Ae. aegypti* (Possas *et al.*, 2018).

FIGURA 1 – Dinâmica de transmissão do vírus da febre amarela, principalmente nos anos recentes no bioma Mata Atlântica



Fonte: Possas *et al.*, 2018.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de três a seis dias. Em situações esporádicas, considera-se que pode se estender por até 15 dias (Vasconcelos, 2003).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

No homem, a viremia dura em torno de sete dias, entre 24 e 48 horas antes do aparecimento dos sintomas até três a cinco dias após o início da doença, período em que pode infectar os mosquitos transmissores. Nos PNHs, a doença ocorre de forma similar ao homem, com período de transmissibilidade semelhante (Araújo *et al.*, 2011; Almeida *et al.*, 2014; Brasil, 2017b).

Na infecção dos vetores, o vírus migra para as glândulas salivares, onde se replica depois de 8 a 12 dias de incubação. A partir desse momento, a fêmea do mosquito é capaz de transmitir o vírus até o final de sua vida, que pode variar entre seis e oito semanas, aproximadamente (WHO, OPS, 2005).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal e a infecção confere imunidade duradoura, podendo se estender por toda a vida. Os filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva e transitória durante os primeiros meses de vida.

Nos PNHs, considerando-se a similaridade da infecção, a suscetibilidade também parece ser universal. Todos os gêneros de PNH testados das Américas foram suscetíveis à infecção. Assim como nos humanos, a imunidade também é duradoura.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da febre amarela pode variar desde infecções assintomáticas até quadros graves e fatais. As formas leves ou infecções assintomáticas representam a maioria dos casos (40% a 60%). O quadro clínico clássico caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, cefaleia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente (Brasil, 2020).

Nas formas leves e moderadas, que representam entre 20% e 60% dos casos, os sinais e os sintomas duram entre dois a quatro dias e, geralmente, são aliviados com tratamento sintomático, antitérmicos e analgésicos (Brasil, 2020).

As formas graves e malignas representam aproximadamente 20% a 40% dos casos, para os quais a evolução ao óbito pode ocorrer entre 20% e 50% dos registros. Nas formas graves, cefaleia e mialgia ocorrem com maior intensidade e podem estar acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia, oligúria e manifestações hemorrágicas, como epistaxe, hematêmese e metrorragia. O quadro clínico típico caracteriza-se por manifestações de insuficiência hepática e renal, tendo em geral apresentação bifásica, com um período inicial prodrômico (infecção) e um toxêmico, que surge após uma aparente remissão. Após o período de remissão dos sintomas, que pode levar de 6 a 48 horas entre o terceiro ao quinto dia de doença, ocorre o agravamento da icterícia, insuficiência renal e fenômenos hemorrágicos de maior intensidade, em muitos casos, evoluindo para óbito em aproximadamente uma semana (BrasiL, 2020).

- **Período de infecção:** dura em torno de três dias; tem início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos.
- **Período de remissão:** ocorre declínio da temperatura e diminuição da intensidade dos sintomas, provocando uma sensação de melhora no paciente. Dura de poucas horas a até, no máximo, dois dias.
- **Período toxêmico:** reaparece a febre, e a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café. Instala-se quadro de insuficiência hepatorrenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensório, com obnubilação mental e torpor, havendo evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget.

É uma doença dinâmica com possibilidade de piora importante em período de horas ou dias. A evolução para o óbito ocorre em 7 a 14 dias, na grande maioria dos casos, deve-se à insuficiência hepática fulminante. Além disso, a sepse bacteriana e fúngica, hemorragias e arritmias cardíacas podem ocorrer. Portanto, também pode haver óbito devido ao choque distributivo séptico, ao choque hipovolêmico, às hemorragias, ao choque cardiogênico, à miocardite e arritmias ou ao choque misto com mais de uma forma simultaneamente. Há relatos de morte súbita tardia atribuída à complicação cardíaca.

Para mais informações, acesse o *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela do Ministério da Saúde* (Brasil, 2020).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Sorologia

Pode ser realizada pelo método de captura de anticorpos da classe IgM, pela técnica ELISA (do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*), a partir do sétimo dia do início dos sintomas (amostra deve ser conservada em freezer, a temperatura de -20ºC). A análise do resultado deve ser realizada, também, com base nos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os casos que apresentarem resultado reagente para febre amarela devem ser avaliados quanto à possibilidade de recentes infecções por outros *Flavivirus*, como dengue e Zika, devido à possibilidade de reação cruzada e/ou inespecífica, assim como no caso da vacinação recente contra a febre amarela.

Outros métodos sorológicos, ainda que menos frequentemente utilizados, são:

- O teste de inibição da hemaglutinação, que deve ser realizado em amostras pareadas do período de fase aguda e convalescente da doença, com intervalo de 14 a 21 dias entre a primeira e a segunda coleta de amostra.
- O teste de pesquisa de anticorpos da classe IgG, realizado pela técnica de ELISA, requer cuidado na interpretação já que não indica infecção recente. Por isso, necessita de apoio dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para conclusão do diagnóstico.
- O teste de soroneutralização mede anticorpos neutralizantes contra o vírus da febre amarela e pode ser realizado em culturas de células e/ou em camundongos.

Isolamento viral e biologia molecular

O isolamento viral consiste na pesquisa de vírus com base na cultura em células C6/36, Vero e/ou em camundongos recém-nascidos.

Já pesquisa de genoma viral é realizada pela técnica da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR/RT-qPCR), podendo ser realizada em amostras de sangue, urina, líquor, soro ou tecidos – incluindo-se os de humanos, animais vertebrados (PNH) e invertebrados (vetores).

Para o isolamento viral e a pesquisa do genoma (RT-PCR/RT-qPCR), as amostras devem ser obtidas na fase inicial da doença, preferencialmente, até o décimo dia após o início dos sintomas. As amostras deverão ser conservadas em ultrabaixas temperaturas (em freezer, a temperatura

de -70ºC). A diferenciação do vírus selvagem e do vírus vacinal é realizada por meio da técnica de PCR ou de sequenciamento.

Pesquisa de antígeno viral

A detecção de antígeno viral (imuno-histoquímica) pode ser realizada em amostras de tecidos (principalmente do fígado e, adicionalmente, do baço, dos pulmões, dos rins, do coração e do cérebro, preferencialmente coletados em até 24 horas após óbito). As amostras devem ser conservadas em temperatura ambiente, em formalina tamponada a 10%. A pesquisa do antígeno viral deve ser acompanhada do exame histopatológico do fígado e de outros tecidos coletados, em que se espera a apresentação das lesões sugestivas de infecção recente por febre amarela, como a necrose médio-lobular ou médio-zonal e a presença de corpúsculos acidófilos de *Councilman-Rocha Lima* no fígado.

Informações adicionais acerca de material a ser coletado e da técnica a ser realizada encontram-se disponíveis nos **Anexos de A a C** (instruções para coleta e encaminhamento de amostras para **diagnóstico laboratorial de febre amarela**).

Exames complementares inespecíficos

Alguns exames inespecíficos que devem ser realizados são conhecidos como provas de função hepática e renal. As provas de função hepática buscam avaliar os pacientes quanto à função do fígado, visando detectar a presença de doença hepática, avaliar a extensão da lesão, realizar diagnóstico diferencial com outras doenças e orientar a condução do tratamento. No caso de suspeita da febre amarela, é importante investigar os fatores explicitados a seguir.

Bilirrubina:

- **Bilirrubina direta (BD):** valores de referência no adulto de 0,1 mg/dL a 0,3 mg/dL de sangue.
- **Bilirrubina total (BT):** valores de referência no adulto de 0,3 mg/dL a 1,2mg/dL de sangue.

A elevação dos níveis de bilirrubina com predomínio do aumento da bilirrubina direta sugere lesão mais intensa dos hepatócitos, com evidência importante de icterícia em mucosas e pele.

Aminotransferases:

- Aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO).
- Alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP).
- Valores de referência no adulto: AST/TGO – até 40 U/L; e ALT/TGP – até 30 U/L.

Os valores de >1.000 U/L são indicativos de doença associada com lesão extensa do tecido hepático, como normalmente ocorre nos casos graves de febre amarela.

Ureia e creatinina:

- Os níveis normais da creatinina no adulto variam entre 0,6 mg/dL e 1,3 mg/dL; e os de ureia, entre 10 mg/dL e 45 mg/dL.
- As variáveis sexo, idade e peso do paciente devem ser consideradas na interpretação desses resultados.

Em geral, valores de creatinina acima de 1,5 mg/dL podem indicar complicações e/ou doença renal.

A suspeita do diagnóstico de febre amarela enfraquece na presença de proteína C reativa (PCR) elevada e leucocitose, pois são características laboratoriais da doença a ausência de leucocitose e de PCR baixa. Na presença de PCR elevada e/ou leucocitose, deve-se suspeitar de outro diagnóstico ou de complicação bacteriana superposta ao quadro de febre amarela. Ainda, hemorragias de grande vulto podem causar leucocitose devido à resposta medular.

Por outro lado, a AST/TGO extremamente elevada (podendo chegar a valores de 25.000 U/L a 50.000 U/L) é uma característica grave da doença. Sua elevação acima da ALT/TGP ocorre devido à lesão muscular cardíaca e esquelética, além de aumento da permeabilidade mitocondrial associada à apoptose celular. O aumento da transaminase é proporcional à gravidade da doença e níveis muito altos indicam um mau prognóstico.

Pacientes com níveis de AST/TGO levemente alterados ou normais em quadros clínicos graves, sugerem erro de diluição do exame. Nesses casos, deve-se realizar a avaliação do equipamento utilizado pelo laboratório e, se necessário, realizar a diluição das transaminases manualmente.

Devido ao dano hepático e tecidual dos outros órgãos acometidos pelo vírus da febre amarela nos casos graves, pode ser observado níveis extremamente elevados da lactato desidrogenase (LDH) (podendo chegar a valores de 70.000 UI/L).

Ainda, a proteinúria é comum e notada já nos primeiros dias de início dos sintomas. No entanto, somente parte dos pacientes que apresenta proteinúria vai evoluir com insuficiência renal.

Forma leve

Sinais clínicos/laboratoriais: é caracterizada pela ausência de sinais de alarme e gravidade.

- ALT/TGP ou AST/TGO <500 U/L.
- Creatinina <1,3 mg/dL.
- RNI <1,5 (razão normalizada internacional – RNI: uma razão entre o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina normal médio).

Forma moderada

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de alarme), sem a presença de sinais de gravidade:

- Vômitos, diarreia e dor abdominal.
- AST/TGO ≥ 500 U/L e creatinina ≥ 1,3 mg/dL.

Forma grave

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de gravidade):

- Oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão, icterícia.
- ALT/TGP ou AST/TGO ≥2.000 U/L.
- Creatinina ≥2 mg/dL.
- RNI ≥1,5.
- Plaquetas <50.000 mm^3.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As formas leve e moderada da febre amarela são de difícil diagnóstico diferencial, pois podem ser confundidas com outras doenças infecciosas que atingem os sistemas respiratório, digestivo e urinário.

As formas graves, com quadro clínico clássico ou fulminante, devem ser diferenciadas de malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose, além de formas fulminantes de hepatites, febres hemorrágicas de etiologia viral, dengue hemorrágica, outras arboviroses, septicemias e outras doenças com curso íctero-hemorrágico.

TRATAMENTO

É apenas sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente, que, sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos e das perdas sanguíneas, quando indicado. Nas formas graves, o paciente deve ser atendido em unidade de terapia intensiva (UTI), com intuito de reduzir as complicações e o risco de óbito.

FORMA LEVE EM ADULTOS

Realizar hidratação: via oral (60 mL/kg/dia), de acordo com a aceitação dos pacientes. Em caso de intolerância à hidratação por via oral, utilizar 30 mL/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato) por via venosa.

Prescrever aos sintomáticos: para o manejo da dor e da febre, não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (Aines). No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3 g por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal. Repetir, pelo menos, os exames de transaminases, creatinina, RNI e hemograma completo, com intervalo máximo de 24 horas. Os exames deverão ser repetidos até o paciente completar 48 horas de remissão da febre.

> Atenção a pacientes com transaminases baixas e sinais de gravidade. Essa dissociação clínica/laboratorial pode representar erro de diluição das transaminases. No caso de suspeita de erro na diluição das transaminases, o laboratório deve ser alertado para que refaça o exame e avalie fazer a diluição manualmente, se necessário.

Deve-se manter o paciente em monitoramento clínico e laboratorial, por até 48 horas, após a remissão da febre. Recomenda-se, ainda, realizar busca ativa em caso do não comparecimento do paciente para reavaliação no período máximo de 24 horas. Caso não haja possibilidade de monitorização clínica e laboratorial dos pacientes com a forma leve, manejá-los como forma moderada e realizar notificação, caso ainda não tenha sido realizada.

Orienta-se realizar a vacina febre amarela, logo após a alta, nos casos não confirmados.

FORMA MODERADA EM ADULTOS

Em relação à forma moderada em adultos, recomenda-se **internar todos os casos suspeitos**.

Realizar hidratação: manter a euvolemia (ou normovolemia). Iniciar hidratação por via oral, de acordo com a aceitação do paciente. Em caso de intolerância à hidratação por via oral, instituir hidratação venosa com cristalóides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato). Pacientes desidratados devem receber expansão volêmica de 20 ml/kg/h com reavaliação de parâmetros hemodinâmicos e urinários após a primeira hora. Caso o paciente permaneça oligúrico ou hipotenso, considerar encaminhar para a UTI e repetir a infusão de 20 mL/kg/h até a estabilidade desses parâmetros. Deve-se manter vigilância para evitar hiperidratação.

Prescrever aos sintomáticos: para o manejo da dor e da febre, não usar AAS e Aines. Ainda, suspender AAS e Aines no caso de uso crônico. No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3 g por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal. Fazer a reavaliação clínica a cada quatro horas e a revisão laboratorial, no mínimo, de 12 em 12 horas.

Orienta-se sempre investigar a presença de hemorragia e avaliar as transfusões, conforme *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (Brasil, 2020). Caso seja necessária a realização de transfusão, encaminhar o paciente para a UTI.

Recomenda-se coletar exame específico, de acordo com orientações anteriores. Deve-se realizar notificação, quando não notificado previamente.

Após a melhora clínica do paciente, realizar a vacina febre amarela, logo após a alta, para os casos não confirmados.

FORMAS GRAVES EM ADULTOS

Em caso de formas graves em adultos, orienta-se **a internação em unidade de terapia intensiva (UTI)** e prescrição de dieta por via oral ou enteral, de acordo com o protocolo de cada UTI e conforme a aceitação do paciente. Deve-se manter a cabeceira elevada entre 30º e 45º e administrar inibidor de bomba de prótons (omeprazol 40 mg, via endovenosa – EV, de 12 em 12 horas). Ainda, deve-se controlar a temperatura corporal (evitar paracetamol), monitorar a diurese e os demais dados vitais continuamente. Em caso de paciente euvolêmico, verificar o balanço hídrico (BH), a cada 12 horas, com o objetivo de mantê-lo próximo a zero (evitar BH com balanço muito positivo).

Realizar hidratação venosa com cristaloides para manutenção da euvolemia. Vale ressaltar que o paciente já recebe fluidos indiretamente por meio de diluições de medicamentos e hemocomponentes.

Caso haja disponibilidade de aparelho de ultrassonografia a beira-leito, avaliar o estado volêmico do paciente. Deve-se realizar medidas de prevenção de lesão por pressão, com mudança de decúbito de 3 em 3 horas. Também, deve-se monitorizar e prevenir a hipoglicemia.

Nos casos em que se fizer necessário o uso de analgésicos ou de sedativos de infusão venosa contínua em pacientes com intubação orotraqueal, administrar em doses mínimas suficientes para o conforto do paciente. Indicar diálise, se o nível de bicarbonato sérico for menor do que 18 meq/L, e/ou hipervolemia, e/ou hipercalemia, e/ou oligúria, mesmo que o paciente seja classificado como critério AKIN I e II – do inglês, *acute kidney injury network* (vide *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (Brasil, 2020)).

Pacientes com febre amarela grave, mesmo com insuficiência renal grave, não apresentam habitualmente níveis elevados de ureia. Na passagem do cateter de diálise, utilizar o dilatador somente na pele e subcutâneo, evitando a dilatação da veia. Quando o paciente estiver euvolêmico, iniciar noradrenalina, caso a pressão arterial média seja menor do que 65 mmHg. Deve-se corrigir distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos.

Considerar monitorização invasiva de pressão arterial (PAI), evitando punção de artéria femoral. Em caso de pacientes intubados, utilizar estratégia de ventilação protetora com atenção para hipertensão intracraniana. Monitorar sinais de hipertensão intracraniana (manifesta pelos sinais de bradicardia, depressão respiratória e hipertensão arterial). Caso haja ultrassonografia disponível a beira-leito, aferir o diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO). Em caso da bainha do nervo óptico, apresentar diâmetro acima de 5,6 mm, realizar tomografia de crânio (se houver condições clínicas para transporte). Devido ao risco de sangramento, não colocar cateter venoso central de inserção periférica (PICC).

Entre as medidas clínicas para manejo de hipertensão intracraniana, podemos destacar: cabeceira 30º; ventilar o paciente com pressões menores possíveis no ventilador mecânico; administrar preferencialmente solução de salina hipertônica NaCl a 20%, 20 mL em bolus (manitol 0,5 g/kg a 1 g/kg é uma opção, porém deve-se ficar atento aos distúrbios hidreletrolíticos associados). Evitar hipertermia e distúrbios hidroeletrolíticos. Além disso, deve-se considerar sedação venosa contínua e manter a pressão arterial sistêmica média maior ou igual a 100 mmHg. Também, deve-se instituir, precocemente, o tratamento de encefalopatia hepática: manitol 250 mL, em duas horas, via oral ou enteral (ou lactulose 20 mL via oral ou enteral, de 8 em 8 horas) com bisacodil 10 mg, de 12 em 12 horas. Se não houver resposta, usar clister glicerinado retal (12% – mínimo de 250 mL até 1.000 mL/dia), com o objetivo de manter três a cinco evacuações diárias.

Para profilaxia de crises convulsivas em pacientes com encefalopatia hepática de qualquer grau, optar por levetiracetam via oral ou enteral, se disponível (ataque 2.000 mg, manutenção 500 mg, de 12 em 12 horas). Alternativamente, a fenitoína 100 mg via oral, enteral ou endovenosa, de 8 em 8 horas. Para o controle da crise convulsiva, optar pelo medicamento diazepam na dose 0,15 mg/kg IV, seguido de fenitoína endovenosa na dose de ataque de 18 mg/kg a 20 mg/kg (deixando dose de manutenção de 100 mg, EV, de 8 em 8 horas); e, se necessária, infusão contínua de midazolam em caso de crise convulsiva (status epilepticus), com dose de ataque de 0,2 mg/kg IV bolus, seguida de infusão contínua com 2 mg/kg/h até supressão de crise.

Ainda não há consenso sobre a utilização do antibiótico. Recomenda-se intensificar a vigilância de infecções secundárias. Havendo a opção pela antibioticoterapia, recomenda-se iniciar cefotaxima 2 g, EV, de 8 em 8 horas; ou ceftriaxona 1 g, EV, de 12 em 12 horas.

A conduta depende dos achados clínicos e laboratoriais. O acompanhamento ambulatorial pode ser feito para pacientes em condições e nas formas clínicas leve e moderada. A hospitalização em UTI está indicada para pacientes que apresentarem qualquer alteração clínica ou laboratorial comuns nas formas graves e malignas, a qualquer momento, desde a avaliação inicial.

Para informações específicas do manejo clínico de pacientes suspeitos de febre amarela e orientações de transfusão de sangue e componentes, troca plasmática e transplante hepático, consultar a publicação *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (Brasil, 2020).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Detectar precocemente a circulação viral, preferencialmente, ainda no ciclo enzoótico, para aplicação oportuna das medidas de prevenção e controle.
- Reduzir o risco de transmissão da febre amarela silvestre para a população humana.
- Reduzir o risco da transmissão urbana.

DEFINIÇÃO DE CASO HUMANO

SUSPEITO

Indivíduo não vacinado contra febre amarela, ou com estado vacinal ignorado, que apresentou quadro infeccioso febril agudo (geralmente, até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH e/ou em áreas recém-afetadas e suas proximidades.

Em situações de surto, recomenda-se adequar a definição de caso suspeito, tornando-a mais sensível para detectar maior número de casos, considerando-se o amplo espectro clínico da doença. Devem-se observar os critérios de definição de caso clínico, no *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (Brasil, 2020), no qual constam ainda orientações para o manejo clínico do paciente.

Observação: considerar que uma definição de caso bastante sensível é indicada em nível focal/local, pois existem enfermidades, como outras arboviroses de transmissão urbana, de maior incidência e prevalência, que, além da similaridade clínica com a febre amarela, ainda podem apresentar reações cruzadas ou respostas inespecíficas em parte dos métodos disponíveis para o diagnóstico etiológico.

CONFIRMADO

Critério clínico-laboratorial

Caso suspeito que apresente pelo menos uma das seguintes condições:

- Isolamento do vírus da febre amarela.
- Detecção do genoma viral. Em situações atípicas e/ou em detecções de eventos isolados no tempo e no espaço, em situações de relevância epidemiológica, a detecção de fragmento do genoma viral precisa ser acompanhada dos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais e, se necessário ainda, deve ser seguida do sequenciamento genético.
- Detecção de anticorpos IgM pela técnica de ELISA em indivíduos não vacinados, associados aos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.
- Aumento de quatro vezes ou mais dos títulos de anticorpos, detectados na sorologia em amostras pareadas pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH).

- Achados histopatológicos que apresentem as lesões compatíveis com infecção recente por febre amarela nos tecidos elegíveis para o diagnóstico, acompanhados da detecção de antígeno viral em técnica de imuno-histoquímica.

Também, pode ser considerado um caso confirmado aquele indivíduo assintomático ou oligossintomático que, originário de busca ativa e não vacinado contra a febre amarela, apresentou resultado positivo por meio de técnica laboratorial conclusiva.

Por critério de vínculo epidemiológico

Caso suspeito de febre amarela que evoluiu para óbito em menos de dez dias, sem confirmação laboratorial, em período e área compatíveis com surto ou epidemia, em que outros casos e/ou epizootias de PNH já tenham sido confirmados laboratorialmente.

DESCARTADO

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo, desde que comprovado que as amostras foram coletadas em tempo oportuno e em condições adequadas para a técnica laboratorial realizada; e/ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

NOTIFICAÇÃO

A doença é de notificação compulsória e imediata, conforme definido na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, publicada na Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022 (Brasil, 2022a), que altera o Anexo 1 do Anexo V da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a). Portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado por telefone ou por e-mail às autoridades, por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas do território nacional e internacional. A notificação deve ser registrada por meio do preenchimento da **Ficha de Notificação/Investigação da Febre Amarela** e inserida no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)**.

A obrigatoriedade da notificação imediata à Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) sofreu alteração com o Regulamento Sanitário Internacional-2005 (RSI-2005) (Anvisa, 2009). Nesse contexto, a notificação às autoridades internacionais ocorre a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. O instrumento pode classificar o evento em emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, e determinar a necessidade de notificar aos órgãos internacionais de saúde.

INVESTIGAÇÃO

Imediatamente após a notificação de um ou mais casos suspeitos de febre amarela, deve-se iniciar a investigação epidemiológica, pois um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção de medidas de controle em tempo oportuno. A **Ficha de Notificação/Investigação da Febre Amarela** contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações podem ser incluídos, conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação. Relatórios de investigação de campo, levantamentos de dados do prontuário, além de toda informação considerada relevante na investigação, devem ser comunicados por meio de informes complementares.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Preencher todos os campos relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Para confirmação da suspeita diagnóstica:

- Anotar os dados da história e manifestações clínicas.
- Consultar o prontuário e entrevistar o médico assistente para completar as informações clínicas do paciente. Essas informações servirão para definir se o quadro apresentado é compatível com a doença.
- Verificar se o paciente foi vacinado previamente contra a febre amarela e registrar a data da última dose de vacina recebida. Essa informação é também utilizada como subsídio para definição dos exames laboratoriais a serem solicitados para auxiliar no esclarecimento diagnóstico.
- Acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.

Para identificação da área de transmissão:

- Verificar se o local de residência ou de visitação corresponde a uma área de provável transmissão do vírus amarílico.
- Investigar minuciosamente: deslocamentos do caso, de familiares e/ou amigos (considerar todos aqueles que antecederam 15 dias do início dos sintomas, inclusive os de curta duração) para caracterizar se houve permanência em local de provável circulação viral; notícias de adoecimento e/ou mortes de macacos naquele período, bem como averiguar essa ocorrência em anos anteriores; os procedimentos devem ser feitos mediante entrevista com o paciente, familiares ou responsáveis, bem como com lideranças da comunidade – tais dados permitirão identificar o provável local de transmissão do vírus, priorizando-se a adoção das medidas de prevenção e controle.
- Quando o paciente residir em área reconhecidamente com risco de transmissão, a caracterização do local de transmissão é facilitada. Entretanto, a história dos deslocamentos de todos os casos suspeitos permitirá definir com maior grau de certeza o local provável de infecção (LPI). É importante observar que mesmo a permanência de poucas horas em local de risco pode resultar em infecção.
- A identificação da área onde se deu a transmissão é de fundamental importância para nortear o processo de investigação e definir as áreas de extensão da aplicação de intensificação da vigilância e adoção das medidas de prevenção e controle.

Para determinação da extensão da área de transmissão:

- Busca ativa de casos humanos, tomando como base uma definição mais sensível como indivíduos não vacinados e que tenham apresentado quadro febril agudo, sem causa conhecida.
- Após a identificação do LPI, iniciar imediatamente a busca ativa de outros casos humanos suspeitos, casa a casa e em unidades de saúde.

- Além daqueles com sinais e sintomas evidentes de febre amarela, devem-se considerar os óbitos com quadros sugestivos da doença, ocorridos nos dias anteriores na comunidade focal.
- Indivíduos oligossintomáticos, inclusive os indivíduos da área que apresentaram febre (vigilância de casos febris), com ou sem outras manifestações clínicas, podem ser analisados, pois os resultados dos exames laboratoriais irão esclarecer o diagnóstico.
- Na suspeita de transmissão urbana, o procedimento é o mesmo e a delimitação da busca também se baseia na área onde pode ter havido a transmissão.
- Recomenda-se, quando possível, a realização de inquérito sorológico em indivíduos sem sintomatologia, residentes na área de ocorrência dos casos suspeitos, para detecção de anticorpos IgM (casos agudos). Indivíduos com infecção assintomática podem representar fonte de infecção para mosquitos vetores durante a fase de viremia.
- O inquérito sorológico focal requer priorização dos pacientes sintomáticos suspeitos de exposição, aos quais podem ser acrescentados aqueles com quadro febril ou assintomático, excluindo-se os vacinados.
- Esses inquéritos devem ser organizados rapidamente, buscando-se apoio técnico e logístico de profissionais das demais esferas de gestão e dos laboratórios de referência.
- O percentual de positividade dará uma ideia da magnitude do surto, e a análise individual de todos os casos positivos encontrados no levantamento indicará se todos procedem da área de transmissão delimitada no início da investigação.
- Os resultados servirão como mais um elemento para avaliar se as medidas de controle adotadas são suficientes ou precisam ser redimensionadas.

Coleta e remessa de material para exames:

- Logo após a suspeita clínica de febre amarela, coletar material de todos os casos (óbitos, formas graves ou oligossintomáticas), de acordo com as normas técnicas preconizadas, observando criteriosamente todas as recomendações.
- É da responsabilidade dos profissionais da Vigilância Epidemiológica viabilizar, orientar e/ou proceder às coletas. Cabe aos laboratórios centrais de saúde pública (Lacen) e laboratórios de referências a orientação quanto à coleta, ao acondicionamento e ao transporte das amostras, como também a orientação quanto ao tempo oportuno da coleta, conforme as metodologias utilizadas. Não se deve aguardar os resultados dos exames para o desencadeamento das medidas de prevenção e controle, além de outras atividades da investigação, ainda que imprescindíveis para confirmação de casos e encerramento das investigações.
- Atentar para a interpretação dos resultados de sorologias, considerando as datas de coleta e dias de aparecimento dos sintomas, a necessidade de amostras pareadas, para algumas técnicas, as reações cruzadas e inespecíficas com outros *Flavivirus*, além do estado vacinal do paciente, que pode levar a resultados falso-positivos.
- Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser obtidas no *Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública*, disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/saude-politicas-publicas.

RELATÓRIO FINAL

Os dados da investigação deverão ser sumarizados em relatório com as principais conclusões, entre as quais se destacam:

- Se o caso foi decorrente de falhas de vacinação, principalmente, de baixa cobertura vacinal na área ou conservação inadequada da vacina, o que impõe a adoção de medidas de aprimoramento dos serviços de saúde no território.
- Se o indivíduo foi infectado acidentalmente, por ser turista ou um novo habitante da área, e se não tinha conhecimento de que deveria ser vacinado dez dias antes do deslocamento para a área de risco.
- Se a área era considerada indene e/ou quais medidas especiais de vacinação para a proteção de todas as populações sob risco foram e ainda devem ser adotadas e/ou estendidas.
- Descrição das situações em que houve proximidade da área de circulação viral com centros urbanos infestados pelo *Ae. aegypti*; se os pacientes foram deslocados para hospitais situados nesses centros; quais as medidas adotadas para evitar a transmissão; se foi dado o alerta do risco de urbanização às autoridades estaduais e nacionais. Lembrar que, nas atuais condições de infestação do País pelo *Ae. aegypti*, podem ser indicadas amplas campanhas vacinais emergenciais.

A situação epidemiológica da febre amarela no Brasil exige uma vigilância sensível de casos, visando identificar oportunamente quaisquer suspeitas de eventos, sobretudo que indiquem o risco de urbanização (transmissão por *Ae. aegypti*). Assim, toda suspeita da doença impõe a necessidade de notificação oportuna (até 24 horas); investigação criteriosa, visando verificar o padrão de transmissão silvestre que se mantém há anos; e/ou se há indícios de transmissão urbana. Deve-se considerar que falhas na coleta de informações podem levar a conclusões equivocadas.

Admite-se que houve ocorrência de transmissão urbana quando o caso preencher os três critérios a seguir:

- Confirmação de caso de febre amarela em ambiente urbano infestado com *Ae. aegypti*, com níveis de infestação acima de 5%, em indivíduo que não reside em (nem se deslocou para) ambiente silvestre.
- Evidência de que, no centro urbano, houve permanência de indivíduos com diagnóstico de febre amarela silvestre, com aparecimento de novos casos.
- Isolamento do vírus da febre amarela em *Ae. aegypti* em ambiente urbano onde houve confirmação de caso da doença.

É necessário considerar a dificuldade de diferir ambientes modificados de transição entre silvestre, urbano e rural. Deve-se tomar cuidado para identificar áreas de fragmentos de mata, parques, condomínios e grandes praças que mantenham condições favoráveis à permanência de espécies de vetores silvestres, que podem favorecer a transmissão em espaços de característica urbana com influência silvestre.

Se algum destes critérios for preenchido, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde, deve ser alertada, por meio de notificação formal imediata.

VIGILÂNCIA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS

A vigilância de primatas não humanos (macacos) é um eixo do programa de vigilância da febre amarela que visa à detecção precoce da circulação viral, além de ser útil na delimitação das áreas de transmissão, orientando locais com populações sob risco e mapeando áreas para intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle (Brasil, 2017b).

DEFINIÇÃO DE CASO

Primata não humano (PNH) de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional.

A notificação da morte de macacos compõe a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, unificada pela Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a), e serve como evento de alerta do risco de transmissão silvestre de febre amarela. Após investigação, pode subsidiar planos de ações em áreas afetadas (com transmissão ativa) ou ampliadas (áreas próximas), para efeito da intensificação da vigilância e da adoção, oportuna e adequada, das medidas de prevenção e controle.

Toda morte de macaco e/ou epizootia suspeita deve ser notificada, utilizando-se a **Ficha de Notificação/Investigação de Epizootia**, com base nas características levantadas a partir dos achados da investigação.

As epizootias devem ter a seguinte classificação:

Epizootia indeterminada

Rumor do adoecimento ou da morte de macaco, com histórico consistente, sem coleta de amostras para diagnóstico laboratorial. Incluem-se nessa classificação aqueles eventos em que a investigação epidemiológica não reuniu amostras secundárias e/ou indiretas para investigação da causa da epizootia.

Epizootia em investigação

Morte de macaco, constatada em investigação local, com coleta de amostras do animal objeto da notificação ou com coleta de amostras secundárias na investigação (amostras de primatas remanescentes da área, contatos do animal doente ou morto). Adicionalmente, a investigação na área do LPI pode reunir amostras indiretas que contribuam na investigação, tais como vetores para pesquisa de vírus, casos humanos sintomáticos ou indivíduos assintomáticos não vacinados, identificados na busca ativa.

Epizootia confirmada para febre amarela

Por laboratório: resultado laboratorial conclusivo em, pelo menos, um animal.

Por vínculo epidemiológico: epizootia em primata associada à evidência de circulação viral em mosquitos, outros primatas e/ou casos humanos no local provável de infecção. Devem ser considerados o tempo e a área de detecção, avaliando-se caso a caso, em conjunto com a Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA/MS).

Epizootia descartada para febre amarela

Resultado laboratorial negativo e conclusivo para febre amarela ou confirmação laboratorial por outras causas.

Além da notificação por meio da **Ficha de Notificação/Investigação de Epizootia**, orienta-se que a notificação seja realizada por meio de outras vias de comunição interna (como e-mail e telefonema), com objetivo de trazer mais rapidez nas ações de vigilância. Também, recomenda-se que a notificação de epizootias, em PNH, seja registrada no **Sistema de Informação de Saúde Silvestre (SISS-Geo)**. O SISS-Geo tem possibilitado a notificação simultânea e, em tempo real, para todas as instâncias administrativas do Sistema Único de Saúde (SUS) (municipal, regional, estadual e federal). Portanto, para mais informações sobre o SISS-Geo e o registro de epizootias com suspeita de febre amarela, acessar o site do Centro de Informação em Saúde Silvestre: www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br.

ROTEIRO BÁSICO DE INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE EPIZOOTIAS DE PNH

A informação da morte de macaco pode partir de qualquer cidadão ou instituição e deve ser repassada para as autoridades de saúde locais das Secretarias Municipais de Saúde (SMS) ou unidades regionais, e às SES, que devem notificar imediatamente (até 24 horas) o nível federal do SUS.

Orienta-se que o registro do evento (epizootia), também, seja realizado no SISS-Geo para possibilitar a notificação simultânea e, em tempo real, para todas as instâncias administrativas do SUS (municipal, regional, estadual e federal). O SISS-Geo Web está disponível no endereço eletrônico: https://sissgeo.lncc.br/.

Iniciar a investigação local, visando verificar a veracidade da informação. Os responsáveis pela investigação devem se deslocar para o local para estimar a magnitude do evento, considerando o histórico, o número de animais acometidos (doentes ou mortos), o período de ocorrência e o local provável de infecção, a fim de determinar a intensidade da transmissão e a área de abrangência.

Depois de constatada a veracidade dos fatos, completar a ficha de notificação e o relatório de investigação de epizootias, considerando-se seguintes aspectos:

- O preenchimento de informações detalhadas da área e do entorno do LPI. Ainda, convém avaliar detalhes da presença de população de PNH e mosquitos na área, outros animais, tipo de vegetação, culturas, bacia hidrográfica (rios, lagos, lagoas), e, se possível, registro fotográfico, georreferenciando os locais de destaque da investigação.
- A coleta de amostras para diagnóstico deve ser feita, preferencialmente, no local onde o animal foi encontrado doente ou morto, principalmente pelo risco de dispersão de agentes patogênicos de uma área supostamente afetada para outra área supostamente não afetada.
- O material de eleição para o diagnóstico de febre amarela em PNH doentes é sangue/soro. Para animais mortos, podem ser coletados outros tipos de materiais como fígado, baço, rim, pulmão, coração, cérebro e linfonodos.
- Acondicionar o material coletado para pesquisa de vírus e genoma viral da febre amarela (sangue ou vísceras) em nitrogênio líquido ou gelo seco (temperatura ultrabaixa). Por sua vez,

as amostras de tecidos para exame anatomopatológico e imuno-histoquímica necessitam de acondicionamento em frascos separados, com formol a 10%, em temperatura ambiente.

- Realizar coleta de cérebro para diagnóstico diferencial da raiva, principalmente em animais de vida livre, cujo estado de sanidade é desconhecido. Não acondicionar as amostras para diagnóstico de raiva em formol.
- O encaminhamento das amostras deve seguir o fluxo de envio de amostras de material biológico, de acordo com sua região, e/ou fluxo da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), do Ministério da Saúde. O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) é o responsável pelo encaminhamento das amostras para os Laboratórios de Referência Regional (LRR) e Nacional (LRN). Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser obtidas no *Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública*, disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/saude-politicas-publicas.
- Avaliar, em conjunto com as diferentes esferas de gestão, a necessidade de ações adicionais de intensificação da vigilância, vacinação, comunicação e controle vetorial.

Por fim, cabe ressaltar que essa iniciativa compõe um planejamento para o desenvolvimento e a consolidação da rede de vigilância de epizootias aplicada à vigilância da febre amarela, cujo escopo é ampliar a sensibilidade do sistema e sua aceitabilidade.

Informações complementares, assim como documentos e fichas necessários para a vigilância de epizootias, podem ser obtidos no *Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia Aplicada à Vigilância da Febre Amarela* (Brasil, 2017b), ou, ainda, no site do Ministério da Saúde.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

Considerando-se que a transmissão no Brasil, historicamente, predomina no ciclo silvestre, a Vigilância Entomológica é ferramenta complementar da vigilância da febre amarela, cujo objetivo é conhecer as principais espécies de mosquitos envolvidos na transmissão e contribuir para determinar a causa de casos humanos, epizootias em primatas não humanos e surtos suspeitos de febre amarela.

O isolamento do vírus amarílico em amostras de mosquitos de áreas com casos suspeitos permite a confirmação por vínculo epidemiológico. Recomenda-se a investigação entomológica como forma alternativa para investigar a causa de eventos suspeitos, tais como casos humanos, surtos e epizootias em PNH sem coleta de amostras, com coleta inoportuna e/ou com resultado laboratorial não conclusivo. Ademais, recomenda-se em situações de relevância epidemiológica em que a investigação entomológica também compõe a avaliação do risco de transmissão local.

ROTEIRO BÁSICO DE INVESTIGAÇÃO ENTOMOLÓGICA

A investigação entomológica de eventos suspeitos de febre amarela deverá ser planejada de forma integrada entre o laboratório de entomologia, as Vigilâncias Epidemiológica e/ou ambiental e o Lacen, a fim de viabilizar fluxos e encaminhamentos de amostras de mosquitos para diagnóstico adequado e oportuno.

Em situações de focos naturais de transmissão do vírus em atividade, as capturas de vetores do vírus da febre amarela devem levar em consideração a notificação prévia de mortes de PNH e casos humanos suspeitos. De maneira geral, deve-se atentar para as seguintes recomendações:

- Realizar a investigação entomológica no LPI dos casos humanos e epizootias em PNH, a partir da investigação epidemiológica, do histórico de deslocamentos (exposição a situações de risco) e do histórico clínico-epidemiológico do paciente (data de início dos sintomas versus período de incubação do vírus). No caso de epizootia em PNH, a investigação deverá ser conduzida no local onde o animal foi encontrado morto ou doente.
- A equipe de investigação deverá ser composta por, no mínimo, dois profissionais capacitados devidamente imunizados contra febre amarela. Além de raiva, tétano, hepatite B e outras vacinas recomendadas para execução de atividades de campo, de acordo com as recomendações de biossegurança vigentes.
- Capturar os mosquitos durante pelo menos três dias consecutivos, das 9h às 16h, para produzir amostra representativa da fauna potencialmente vetora do local (coleta direcionada para as espécies com implicação na epidemiologia da febre amarela) e suficientemente grande, aumentando as possibilidades de detecção viral. A captura deverá almejar mosquitos adultos, os quais deverão ser coletados com puçá entomológico e aparelho de sucção oral (com ou sem reservatório).
- Selecionar pelo menos dois pontos de captura, definidos a partir de um ponto de referência do LPI, distando de 100 a 200 metros um do outro. Quando o LPI for próximo de áreas com adensamento populacional ou aglomerado urbano, também, deverá ser realizada a investigação no ambiente habitado (intra e peridomicílio), utilizando-se a mesma metodologia descrita, visto que o evento pode se configurar como risco de reurbanização da transmissão por *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus*.
- Em áreas de mata fechada com dossel florestal elevado (mais de 6 metros), as amostras de mosquitos adultos poderão ser obtidas tanto no nível do solo quanto no nível da copa das árvores. Na impossibilidade de realizar capturas em nível de copa, seja por ausência de profissionais devidamente capacitados para essa atividade e/ou por ausência de equipamentos adequados, deve-se desenvolver a investigação entomológica com capturas apenas no nível do solo.
- A Ficha de Investigação Entomológica da Febre Amarela, disponível no Anexo G do *Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia Aplicada à Vigilância da Febre Amarela* (Brasil, 2017b), deverá ser preenchida com as informações da investigação e, obrigatoriamente, encaminhada com as amostras, por meio de ofício, do Lacen para o laboratório de referência.
- Ao Lacen ou outros laboratórios da rede de vigilância, não compete a identificação taxonômica dos exemplares coletados quando o objetivo da investigação for o diagnóstico virológico. Tal prática pode inviabilizar o diagnóstico laboratorial e descaracterizará a prioridade da amostra para processamento, mesmo que realizada em laboratórios que dispõem de "mesa fria", exceto se o laboratório tiver implantado o diagnóstico de identificação viral, em acordo com a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB).
- Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser no *Guia Para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública,*

Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/saude-politicas-publicas.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

As ações e as estratégias de prevenção contemplam atividades de vigilância (epidemiológica, de epizootias em primatas não humanos, entomológica e ambiental), imunização, diagnóstico laboratorial, assistência à saúde e comunicação, as quais devem ser planejadas, gerenciadas e executadas de maneira integrada e coordenada.

A vacina é a principal ferramenta de prevenção à doença e de contenção de surtos, além de reduzir o risco de reurbanização da transmissão (por *Ae. aegypti*). A resposta aos surtos por febre amarela envolve diversos setores e atores, responsáveis pelo desenvolvimento e pela gestão de ações sistêmicas, intra e intersetorialmente articuladas, essenciais para a adequada redução do risco e controle de emergências. Sobre as estratégias de vigilância e resposta à Emergência em Saúde Pública (ESP) por febre amarela, a serem adotadas em todos os níveis de gestão do SUS (municipal, estadual e federal), com vistas à redução do risco de transmissão e da morbimortalidade pela doença no País, acesse o *Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: febre amarela* (Brasil, 2021a).

Como medidas de controle vetorial, deve-se evitar o acesso de mosquitos transmissores urbanos ou silvestres ao doente, mediante utilização de tela no local de permanência, devido à possibilidade desse doente ser fonte de infecção aos mosquitos transmissores. Ainda, recomenda-se adotar ações emergenciais de eliminação do *Ae. aegypti*, principalmente, no ambiente dos casos internados. O fortalecimento das ações de controle vetorial nos municípios situados próximos às áreas de transmissão, visa reduzir os índices de infestação. Assim, as ações de controle vetorial devem seguir as orientações específicas contidas nas *Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue* (Brasil, 2009), referentes ao item "Controle vetorial".

Informa-se as estratégias recomendadas para prevenção da reurbanização da febre amarela:

- Alcançar e manter cobertura vacinal maior ou igual a 95% em áreas de risco e infestadas por *Ae. aegypti*.
- Orientar medidas de proteção individual para as pessoas que se expõem em áreas de risco.
- Eliminar o *Ae. aegypti* e/ou manter índices de infestação muito baixos, próximos de zero.
- Isolar os casos suspeitos no período de viremia em áreas infestadas por *Ae. aegypti*.
- Realizar identificação taxonômica oportuna para pronta intervenção da Vigilância Epidemiológica.
- Implementar a vigilância laboratorial das enfermidades do diagnóstico diferencial.
- Implementar a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras: recomenda-se solicitar apresentação do Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP).

VACINAÇÃO CONTRA A FEBRE AMARELA

A vacinação contra febre amarela é a medida mais importante e eficaz para prevenção e controle da doença. No Brasil, utiliza-se a vacina febre amarela (VFA) atenuada, composta de vírus vivos atenuados derivados da linhagem 17 DD.

É um imunobiológico seguro e altamente eficaz na proteção contra a doença, com imunogenicidade de 90% a 98% de proteção. Os anticorpos protetores aparecem entre o sétimo e o décimo dia após a aplicação da vacina, razão pela qual a vacinação deve ocorrer ao menos dez dias antes de se ingressar em área de risco da doença.

A partir de 2020, o Ministério da Saúde ampliou, de forma gradativa, a vacinação contra febre amarela para todo o território nacional, incluindo 1.101 municípios dos estados do Nordeste que não faziam parte da área com recomendação da vacina (ACRV), sendo eles Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe.

INDICAÇÃO E ESQUEMA VACINAL

a) A população-alvo para vacinação é formada por pessoas que têm entre 9 meses a 59 anos de idade, conforme esquemas vacinais descritos a seguir:

- Crianças de 9 meses de vida a 4 (quatro) anos 11 meses e 29 dias de idade: administrar uma dose aos 9 meses de vida e uma dose de reforço aos 4 anos de idade.
- Pessoas a partir de 5 (cinco) anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes de completarem 5 anos de idade: administrar uma dose de reforço, independentemente da idade em que a pessoa procure o serviço de vacinação.
- Pessoas de 5 a 59 anos de idade, não vacinadas ou sem comprovante de vacinação: administrar uma dose, válida para toda vida.

Deve ser considerada a vacinação para pessoas com 60 anos ou mais na localidade onde há vigência de circulação do vírus amarílico, porém sempre considerando o risco de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunizações (Esavi) em primovacinados versus o risco de adoecer nessa faixa etária e/ou imunizações decorrentes de comorbidades.

b) Viajante internacional

Conforme disposto no *Regulamento Sanitário Internacional 2005* (*RSI-2005*) (Anvisa, 2009), para viajantes internacionais, a vacinação é recomendada segundo a situação epidemiológica de risco do país de destino e/ou pela exigência de comprovação da vacinação contra a febre amarela para entrada em alguns países. Essa comprovação é feita por meio do Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP) emitido, no Brasil, por serviços públicos e privados cadastrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para esse fim. Segundo a atualização do Anexo 7 do RSI, em 2014, uma única dose de vacina febre amarela é necessária para conferir proteção ao longo da vida da pessoa vacinada. Assim, o CIVP passa automaticamente a ter validade por toda vida, não sendo necessário receber doses de reforço para emissão do certificado nem emissão de um novo CIVP para aqueles que já o possuem.

No entanto, para a emissão do CIVP, é fundamental que todas as informações da vacina febre amarela estejam corretamente registradas no comprovante de vacinação, pois esse certificado somente será emitido a partir dessas informações legíveis e a validade terá início dez dias após a aplicação da vacina.

A lista de países que exigem o CIVP para ingresso em seu território e suas atualizações deve ser consultada por meio do endereço eletrônico da Organização Mundial da Saúde (OMS). A lista dos serviços que emitem o CIVP no Brasil deve ser consultada no endereço eletrônico da Anvisa (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/certificado-internacional-de-vacinacao).

c) Estrangeiros que visitarão o Brasil

Recomenda-se que os viajantes atualizem a sua situação vacinal conforme as orientações do calendário de vacinação do país de origem ou residência, previamente à chegada ao Brasil.

d) Vigência de circulação do vírus da febre amarela ou ocorrência de surto

Nas localidades com detecção de circulação do vírus da febre amarela (caso humano, epizootia confirmada em primatas não humanos ou vetor infectado), devem ser implementadas ações imediatas de intensificação vacinal de forma seletiva, no intuito de alcançar coberturas vacinais de no mínimo 95%, em curto espaço de tempo.

Vale ressaltar que, diante do cenário de emergência epidemiológica, além da população-alvo, as pessoas não vacinadas ou sem comprovante de vacinação com 60 anos ou mais, as gestantes e as mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de vida devem ser consideradas. No entanto, é necessário observar as orientações de precauções para esses grupos.

Destaca-se que os indivíduos que receberam a dose fracionada da vacina febre amarela devem ser considerados adequadamente imunizados, já que os estudos demonstram proteção conferida de pelo menos oito anos com essa dosagem.

ARMAZENAMENTO DA VACINA

O armazenamento e a manipulação da vacina devem ser realizadas de acordo com o *Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações* (Brasil, 2017c) e com o *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação* (Brasil, 2014), sendo fundamental para a manutenção da sua qualidade imunogênica. Portanto, as orientações devem ser seguidas, conforme as recomendações, em todas as instâncias da Rede de Frio (central federal, estadual, regional, municipal e a nível local). Nas centrais, a vacina deverá ser armazenada em temperatura negativa (-25ºC a -15ºC), em freezer científico; ou, em temperatura positiva (+2ºC a +8ºC), em câmaras refrigeradas, em quaisquer instância da Rede de Frio, incluindo as salas de vacinação.

RECONSTITUIÇÃO DA VACINA

Após a reconstituição, o prazo de validade da vacina é de até 6 horas, desde que mantida em temperaturas positivas (+2ºC e +8ºC) e ao abrigo da luz direta.

VOLUME DA DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Volume de 0,5 mL, exclusivamente por via subcutânea.

VACINAÇÃO SIMULTÂNEA

A VFA pode ser administrada simultaneamente com a maioria das vacinas do **Calendário Nacional de Vacinação**, sem necessidade de qualquer intervalo, exceto as vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) em crianças menores de 2 anos de idade. Nesse caso, deve ser respeitado o intervalo mínimo de 30 dias entre as duas vacinas. Em situações especiais que impossibilitem manter esse intervalo, poderá ser de no mínimo 15 dias entre as doses.

Em situações nas quais exista o risco epidemiológico concomitante para as duas doenças (febre amarela e sarampo), em pessoas sem vacinação prévia, entende-se que o risco de não vacinação supere potenciais impactos negativos na resposta imune. Dessa forma, a vacinação simultânea deverá ser realizada sem levar em conta o intervalo entre as doses. Ressalta-se que a dose administrada deverá ser considerada válida e as doses de reforço necessitarão de agendamento, conforme o calendário de vacinação vigente, de modo a respeitar o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.

ATENÇÃO ÀS PESSOAS DOADORAS DE SANGUE

Após a administração da vacina, deve-se levar em consideração o impedimento para a doação de sangue por quatro semanas, conforme legislação vigente e evidência da literatura.

Os serviços de hemoterapia devem organizar campanhas de doação de sangue e orientar os doadores a realizarem as doações antes de receberem a vacina, uma vez que a doação de sangue só poderá ser feita após 28 dias da aplicação da vacina.

PRECAUÇÕES GERAIS

Para a vacinação contra a febre amarela, devem ser observadas as seguintes precauções gerais:

- Pessoas com 60 anos e mais: o serviço de saúde deverá avaliar o risco-benefício da vacinação, levando em consideração o risco da doença e o risco de reações adversas nessa faixa etária e/ou decorrentes de comorbidades.
- Em gestantes, a administração da vacina somente deve ser realizada após avaliação do risco e benefício considerando o cenário epidemiológico. No entanto, não há evidências de que a vacinação de uma grávida esteja associada a efeitos anormais no feto.
- Em nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo de 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, a amamentação deve ser suspensa por dez dias para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno. Apresentar à lactante opções nutricionais adequadas.
- Crianças menores de 13 anos, infectadas pelo HIV, assintomáticas e sem alteração imunológica: indica-se a vacinação. Crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV, assintomáticas e com alteração imunológica moderada: deve-se oferecer a vacinação. Adolescentes e adultos

infectados pelo HIV, com >350 CD4/mm^3 (≥20% do total de linfócitos): indica-se a vacinação. De 200 CD4/mm^3 a 350 CD4/mm^3 (15% a 19% do total de linfócitos): deve-se oferecer a vacinação, avaliando parâmetros clínicos e risco epidemiológico.

- Crianças de 6 a 8 meses de idade.
- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimune deve ser avaliada caso a caso, pois há indicações de maior risco de reações adversas nesse grupo.
- Pacientes com histórico pessoal de doença neurológica de natureza desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite aguda disseminada e esclerose múltipla), avaliar individualmente.
- Pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.
- História de Esavi graves após a vacina de febre amarela em familiares próximos (pais, irmãos, filhos). Cada caso deve ser avaliado previamente à vacinação, considerando que há indicações de maior risco de reações adversas nesse grupo relacionados a fatores genéticos.

Saiba mais, consultando o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Brasil, 2019) e o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (Brasil, 2021b).

CONTRAINDICAÇÕES

- Crianças menores de 6 meses de vida.
- Pacientes com imunossupressão de qualquer natureza ou em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia).
- Crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV com alteração imunológica grave. Para detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Brasil, 2019).
- Adultos infectados pelo HIV com <200 CD4/mm^3 (<15% do total de linfócitos). Para detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Brasil, 2019).
- Pacientes em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infliximabe, etarnecepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquinumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5, como maraviroc).
- Pacientes submetidos à transplante de órgãos, com imunodeficiência primária e com neoplasia maligna.
- Indivíduos com história de reação anafilática comprovada em doses anteriores ou relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
- Pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Pacientes portadores de doença falciforme em uso de hidroxiureia e contagem de neutrófilos menor de 1.500 céls/mm^3.

Para informações adicionais, consultar os manuais e os documentos técnicos do **Programa Nacional de Imunizações (PNI)**.

EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO (ESAVI)

Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi) são qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos) (Nota Técnica n.º 255/2022-CGPNI/Deidt/SVS/MS). Pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal. Eles podem ser inesperados ou esperados, tendo em vista a natureza e as características do imunobiológico, bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada.

Os Esavi graves causados pelas vacinas são extremamente raros. A maioria dos eventos notificados, apesar da relação temporal com alguma vacina, serão apenas coincidentes com a vacinação. Desse modo, todo Esavi grave deve ser notificado e investigado, imediatamente, permitindo uma avaliação de causalidade adequada e oportuna entre a vacina e o evento. A avaliação de causalidade visa estabelecer a relação de causa e efeito entre dois eventos, em que o segundo acontecimento é uma consequência do primeiro. A causa direta é um fator, na ausência do qual o efeito não ocorreria (causa necessária); às vezes, também existem vários fatores que podem precipitar o efeito (evento) ou funcionam como cofatores para que este possa ocorrer. O Ministério da Saúde adota o método da OMS para a avaliação da causalidade entre vacinas e Esavi. Vários critérios epidemiológicos são relevantes para o estabelecimento da causalidade, incluindo: relação temporal, força de associação, relação dose-resposta, consistência da evidência, especificidade, plausibilidade e coerência biológica, entre outros. Além disso, leva-se em consideração a existência de explicações alternativas e de evidências prévias de que a vacina em questão poderia causar um evento semelhante na pessoa vacinada. Essa avaliação é realizada, geralmente, pela esfera estadual de gestão do SUS, que utiliza os dados coletados pelas esferas municipais durante a investigação dos casos. A esfera federal apoia os estados neste processo, realizando a avaliação conjunta dos casos mais graves ou inesperados. Nesse sentido, os casos graves e inesperados também são apresentados para discussão e avaliação no Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), quando necessário.

Os Esavi associados à VFA podem ocorrer como manifestações locais e sistêmicas, estas últimas variando de moderadas a graves, inclusive com óbito (Quadro 1). Os eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado ou em situações de conglomerado ou surto, contudo, não contraindicam a administração de doses subsequentes.

Constituem Esavi graves associados à VFA:

- As reações de hipersensibilidade.
- A doença viscerotrópica aguda (infecção multissistêmica generalizada, semelhante às formas graves da doença) associada à VFA (DVA-VFA).
- A doença neurológica aguda associada à VFA (DNA-VFA).

Reações de hipersensibilidade associada à VFA

Anafilaxia e manifestações alérgicas (exantema, urticaria, broncoespasmo) são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina. Diferenciam-se das reações alérgicas simples (por exemplo, urticária, rinite alérgica, asma) pelo comprometimento simultâneo de múltiplos órgãos ou sistemas.

Pessoas com história comprovada de hipersensibilidade a ovo devem ser avaliadas por um médico antes de serem vacinadas para verificar o risco benefício dessa vacinação, que deverá ser realizada em locais com estrutura adequada para atendimento de urgência e emergência. Ainda, a pessoa deverá permanecer em observação na unidade por, pelo menos, duas horas após receber a vacina.

Doença viscerotrópica aguda associada à VFA

É definida como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação. Os sintomas iniciais de DVA-VFA são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal, semelhantes às manifestações da doença febre amarela. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada (Brasil, 2021b).

Doença neurológica aguda associada à VFA

As manifestações neurológicas surgem de uma a quatro semanas após a vacinação e em geral têm bom prognóstico. As manifestações clínicas dos eventos neurológicos causados pela vacinação são variadas. As manifestações neurológicas invasivas causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doença neurotrópica, podendo acometer o encéfalo e as meninges e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. A cefaleia intensa e prolongada é um sintoma frequente e pode ocorrer na fase inicial após a vacinação, sendo sinal de alerta para possíveis complicações neurológicas. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite disseminada aguda (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). Alguns casos têm características tanto invasivas como desmielinizantes (Brasil, 2021b).

São consideradas doenças neurológicas agudas associadas à VFA: meningite asséptica, encefalite, meningoencefalite, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain-Barré, e outras manifestações autoimunes.

QUADRO 1 – Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (Esavi) relativos à VFA

EVENTOS	DESCRIÇÃO	TEMPO DECORRENTE APLICAÇÃO/ EVENTO	FREQUÊNCIA	CONDUTA	EXAME
Manifestações locais	Dor, eritema e enduração por 1 a 2 dias.	1 a 2 dias	2% a 4%	Notificar abscessos, lesões extensas ou com limitação de movimentos.	Casos não graves: não contraindica revacinação.
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia. Sintomas leves por 1 a 2 dias.	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	Notificar e investigar aglomerados de casos.	Buscar casos em não vacinados. Não contraindica revacinação.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos, manifesta-se na primeira hora, podendo ocorrer em até 12 horas após a exposição. Apresentações bifásicas, em até 72 horas, têm sido descritas.	1,3 caso por 100 mil doses administradas	Notificar e investigar.	Contraindica revacinação.
DNA-VFA	Febre, cefaleia, confusão mental, letargia, convulsões, ataxia, afasia e paresia e sinais meníngeos.	1 a 30 dias	0,8 caso por 100 mil doses administradas, sendo mais elevada em pessoas ≥60 anos de idade (2,2 por 100 mil doses).	Notificar e investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial.	Contraindica revacinação.
DVA-VFA	Síndrome íctero-hemorrágica.	3 a 4 dias, variando de 1 a 18 dias.	0,25 a 0,4 por 100 mil doses	Notificar e investigar imediatamente e coleta urgente de espécimes. *Vide Anexos A e B.*	Contraindica revacinação.

Fonte: Brasil, 2021b, com adaptações.

DNA-VFA: doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela. **DVA-VFA**: doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela.

Para fins de monitoramento, avaliação e investigação, **todos os Esavi graves, raros, inusitados e erros de imunização** (programáticos), deverão ser notificados, seguindo o fluxo estabelecido pelo PNI, compatíveis com as definições de casos estabelecidas no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. **Recomenda-se ainda a notificação de surtos de Esavi.** O Sistema definido pelo Ministério da Saúde para notificação de Esavi, a partir de 2021, é o **e-SUS Notifica – Módulo EAPV** (https://notifica.saude.gov.br/). Um sistema totalmente on-line, permitindo que qualquer profissional de saúde, após cadastro prévio na plataforma **gov.br**, insira notificações diretamente no sistema, com vistas a facilitar a entrada de dados, reduzindo as barreiras para a notificação.

É importante ressaltar que erros de imunização (programáticos) são eventos evitáveis e que, portanto, devem ser minimizados por meio do treinamento adequado dos vacinadores e com uso da técnica correta de vacinação (Brasil, 2022c).

Saiba mais, consultando o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (Brasil, 2021b).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI-2005)**. Brasília, DF: Anvisa; OMS, 2009a. 79p. Disponvível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/regulamento-sanitario-internacional. Acesso em: 26 jul. 2022.

ALMEIDA, M. A. B. *et al*. Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001–2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 3, p. e2741, 2014.

ARAÚJO, F. A. A. *et al*. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 20, n.º 4, p. 519-526, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017a. Disponível: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022**. Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017, para incluir a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2022a. Disponível: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-420-de-2-de-marco-de-2022-383578277. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, DF: MS, 2009. 160 p. Disponível: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf. Acesso em: 16 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de normas e procedimentos para vacinação**. Brasília, DF: MS, 2014. 176 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2017b. 100 p. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/24/Guia_Epizootias_Febre_Amarela_2a_ed_atualizada_2017.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de rede de frio do Programa Nacional de Imunizações**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2017c. 144 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rede_frio_programa_imunizacoes_5ed.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019. 174 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual de manejo clínico da febre amarela**. Brasília, DF: MS, 2020. 55 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2020/manual_manejo_febre_amarela_3dez20_isbn.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de contingência para resposta às emergências em saúde pública**: febre amarela. Brasília, DF: MS, 2021a. 2 ed. 47 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/febre-marela/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela_2_ed-1.pdf/view. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. atual. 340 p. Brasília, DF: MS, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota Técnica n.º 255/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Da atualização da terminologia de "Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)" para "Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI)". Brasília, DF: MS, 2022b. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-255-2022-cgpni-deidt-svs-ms.pdf. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota Técnica n.º 192/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Atualização das recomendações referentes a notificação e conduta frente a ocorrência de erros de imunização com as vacinas covid-19.

Brasília, DF: MS, 2022c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no192-2022-cgpni-deidt-svs-ms. Acesso em: 26 jul. 2022.

POSSAS, C. *et. al*. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 10, p. e180278, 2018.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Control de fiebre amarilla**: guía práctica. Washington, DC: WHO, 2005. (Publicación Científica y Técnica, n. 603). Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/722. Acesso em: 5 mar. 2021.

ANEXO A
INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

CASOS HUMANOS SUSPEITOS

TIPO DE DIAGNÓSTICO (HUMANO)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Sorologia	• Soro[a] • LCR[b]	Coletar o sangue sem anticoagulante a partir do 7º dia do início dos sintomas (preferencialmente até 30 dias). Separar no mínimo 3 mL do soro para sorologia.	Tubo plástico estéril com tampa de rosca devidamente identificado e conservado em freezer a -20ºC.	Colocar a amostra em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo comum ou reciclável.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente.
Isolamento viral	• Sangue/soro • LCR[b] • Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 7 dias (ideal até o 5º) após o início dos sintomas. Reservar 1 mL de sangue ou separar 2 mL de soro para isolamento viral e RT-PCR. Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.	Tubo plástico estéril resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70ºC.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente. No caso de óbito, puncionar o sangue direto do coração.
	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (8 g a 10 g) do fígado, baço, rim, coração, pulmão e cérebro, em até 24 horas após o óbito.	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente à temperatura ultrabaixa, devidamente identificado, com capacidade de 15 mL. Conservar em freezer a -70ºC.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Colocar cada fragmento individualmente em frascos separados e devidamente identificados (paciente, data da coleta e vísceras).

continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO (HUMANO)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
PCR	• Soro • Vísceras • Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soro para PCR. Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.	Tubo resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70ºC.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Acompanha ficha com dados do paciente.
Histopatológico imuno--histoquímica	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (2 cm^3 a 3 cm^3) de cérebro, fígado, rins, coração, baço, pulmão, sinóvia, musculoesquelético e demais tecidos que apresentem alterações macroscópicas.	Colocar os fragmentos de víscera em frasco estéril, com tampa de "boca" larga e de rosca, contendo formalina tamponada 10% com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos, devidamente identificado.	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica SEM GELO. Conservar em temperatura ambiente. Nunca congelar.	Usar formalina tamponada a 10%, com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos. Acompanha ficha com dados do paciente.

[a] Para obter amostras pareadas para pesquisa de anticorpos, deve-se fazer a primeira coleta de sangue na fase aguda (primeiro ao décimo dia após o início dos sintomas), e a segunda na fase convalescente (15º ao 30º dia após o início dos sintomas).

[b] Coletar em quadros com comprometimento neurológico: adulto – 3 mL; criança – 1 mL.

ANEXO B

INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

PRIMATAS NÃO HUMANOS (PNHS) – MACACOS

TIPO DE DIAGNÓSTICO (PRIMATA)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Isolamento viral e PCR	Sangue/soro	Coletar o sangue sem anticoagulante. Colher de 2 mL a 6 mL (animais com até 3 kg), ou de 6 mL a 10 mL (animais acima de 6 kg). Em animais mortos, colher 6 mL a 10 mL por punção cardíaca.	Tubo resistente à temperatura ultra- baixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Utilizar 3 tubos e colocar de 0,5 mL a 1 mL de sangue ou soro em cada um. Conservar em freezer a -70ºC.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificado no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas contendo gelo seco.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. O tempo máximo para a coleta não deve ultrapassar 6 horas da morte do animal. Enviar material para o Lacen.
	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (0,5 cm de espessura x 2 cm de comprimento) do fígado, rim, coração, baço, pulmão, linfonodos e cérebro. A obtenção das amostras deverá ser feita o mais precocemente possível (idealmente, em até 8 horas após o óbito; no máximo, em 24 horas).	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente à temperatura ultrabaixa, com capacidade de 15 mL. Conservar em freezer a -70ºC.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificado no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas contendo gelo seco.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. Colocar o fragmento de cérebro em frascos separados dos demais fragmentos. Os órgãos devem ser armazenados separadamente. Enviar material para o Lacen.
Histopatológico imuno-histoquímica	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (2 cm^3 a 3 cm^3) de fígado, rim, baço, coração, pulmão, linfonodos e cérebro. A obtenção das amostras deverá ser feita o mais precocemente possível (idealmente, em até 8 horas após o óbito; no máximo, em 24 horas).	Colocar os fragmentos de vísceras em frasco com tampa de rosca contendo formalina tamponada.	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica sem gelo. Conservar em temperatura ambiente.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. Usar formalina tamponada a 10%, com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos. Enviar material para o Lacen.

ANEXO C
INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

ENTOMOLOGIA: AMOSTRAS DE MOSQUITOS POTENCIALMENTE VETORES

TIPO DE DIAGNÓSTICO (VETOR)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Taxonomia, isolamento viral e PCR	Mosquitos	Os mosquitos deverão ser capturados por meio de puçá entomológico e aparelho de sucção oral. Em áreas de matas fechadas com dossel florestal elevado, as amostras de mosquitos adultos deverão ser obtidas tanto no nível do solo quanto no nível da copa das árvores.	Os mosquitos capturados deverão ser acondicionados em criotubos e armazenados em nitrogênio líquido, ou gelo seco, ainda vivos.	Colocar em embalagem apropriada de isopor, utilizando gelo seco em quantidade suficiente para que chegue ao destino em condições adequadas.	Acompanhar ficha de investigação entomológica preenchida com informações de cada amostra, com data, local, horário, método e modalidade.

FEBRE DO NILO OCIDENTAL

CID-10: A92.3

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A febre do Nilo Ocidental (FNO) é uma infecção viral aguda, causada por um arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes – vetores), pertencente à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivirus*.

Originalmente, o vírus foi identificado em Uganda, na África, em 1937 (Smithburn *et al.*, 1940). Posteriormente, foi registrado em diversos países da Europa, Ásia e África. No final da década de 1990, foi identificado na América do Norte. Atualmente, está presente em grande parte do mundo (Lanciotti *et al.*, 1999; Murgue *et al.*, 2001; Petersen; Roehrig, 2001). No Brasil, o primeiro caso em humanos foi reportado em 2014 (Vieira *et al.*, 2015).

É conhecido por causar doença em humanos com ampla variedade de apresentações que variam desde casos leves com febre passageira, acompanhada ou não de astenia e/ou mialgia, até casos mais severos (doenças neuroinvasivas), com sinais de acometimento do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (Hayes *et al.*, 2005b; Kramer *et al.*, 2007).

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus do Nilo Ocidental (VNO) é um vírus de RNA de fita simples com envelope, membro da família Flaviviridae, mais especificamente do gênero *Flavivirus*, o mesmo gênero dos vírus da dengue, febre amarela e Zika. O VNO faz parte do complexo de vírus da encefalite japonesa, que, assim como os vírus Saint Louis, Rocio, Murray Valley e Ilhéus, também pode acometer o SNC.

Podem ser classificados em até nove linhagens filogenéticas, sendo que as linhagens 1 e 2 foram associadas a surtos em humanos. A linhagem 1 é subdividida em três sublinhagens, incluindo: a sublinhagem 1a, que abrange os isolados da Europa, África e Américas; a sublinhagem 1b, que compreende cepas da Austrália; e a sublinhagem 1c, também conhecida como linhagem 5, que compreende isolados de vírus da Índia (Lanciotti *et al.*, 2002; Pachler *et al.*, 2014; David; Abraham, 2016; Fall *et al.*, 2017).

Até 2004, a linhagem 2 foi relatada exclusivamente na África, quando foi isolada de casos de humanos e populações de aves na Hungria, Grécia e Itália. Apesar de ser considerada menos patogênica que a linhagem 1, sabe-se que a linhagem 2 pode causar a doença na forma grave. (Bakonyi *et al.*, 2006; Botha *et al.*, 2008; Papa *et al.*, 2011; Barzon *et al.*, 2015).

HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

O ciclo de transmissão e manutenção do vírus na natureza envolve aves silvestres e mosquitos. Nos mosquitos, a transmissão vertical do vírus para sua prole favorece sua manutenção na natureza.

O VNO pode infectar humanos, equinos, primatas, outros mamíferos e outros animais cuja importância epidemiológica ainda é pouco conhecida. Algumas espécies de aves atuam como

reservatórios e amplificadores do vírus, pois apresentam viremia prolongada em níveis elevados, atuando como importantes fontes de infecção para os vetores (Malkinson; Banet, 2002; Hubálek *et al.*, 2014).

O ser humano e os equídeos são considerados hospedeiros acidentais e terminais, pois, uma vez infectados, apresentam viremia de curta duração e baixa intensidade, insuficiente para infectar os mosquitos (Hayes *et al.*, 2005a).

VETORES

O principal gênero envolvido na transmissão é o *Culex*, mas outros gêneros já foram encontrados naturalmente infectados com o vírus. Entre as espécies infectadas, *Cx. pipiens e Cx. tarsalis* são as mais importantes nos Estados Unidos (Petersen *et al.*, 2013). Nesse gênero, algumas espécies sobrevivem ao inverno, o que permite manter o ciclo de transmissão mesmo em baixas temperaturas. As espécies *Cx. quiquefasciatus* e *Aedes albopictus*, ambas com registros de isolamento do vírus em outros países, apresentam abundância e ampla distribuição no Brasil, constituindo-se como os potenciais vetores do VNO no País.

Ainda que o VNO seja transmitido principalmente por mosquitos *Culex*, outros gêneros podem ser considerados vetores da doença, o que reforça a importância da investigação em áreas de foco e transmissão. Na Europa e na África, os principais vetores são *Cx. pipiens*, *Cx. univittatus* e *Cx. antennatus*: e, na Índia, espécies do complexo *Cx. vishnui*. Na América do Norte, o VNO foi encontrado em 59 espécies diferentes de mosquitos com ecologia e comportamento diversos, no entanto, menos de dez deles foram considerados vetores (Hayes *et al.*, 2005a).

Diante da possível diversidade de espécies envolvidas, reitera-se a importância de investigação para definição dos potenciais e os principais vetores da VNO no Brasil; e, considerando a raridade de registros envolvendo a transmissão da FNO na América do Sul e a ausência de informações das espécies de vetores envolvidas na transmissão, acredita-se que o *Cx. quinquefasciatus*, o mosquito doméstico do Sul, considerado um vetor de eficiência moderada a baixa, tenha potencial para ser o vetor mais importante no Brasil, dadas as características de transmissão dos demais países das Américas onde a transmissão foi documentada nas últimas décadas. Contudo, a pesquisa, a vigilância e a investigação sistemática adequadas é que permitirão avaliar e definir os principais agentes de relevância epidemiológica envolvidos nas cadeias de transmissão.

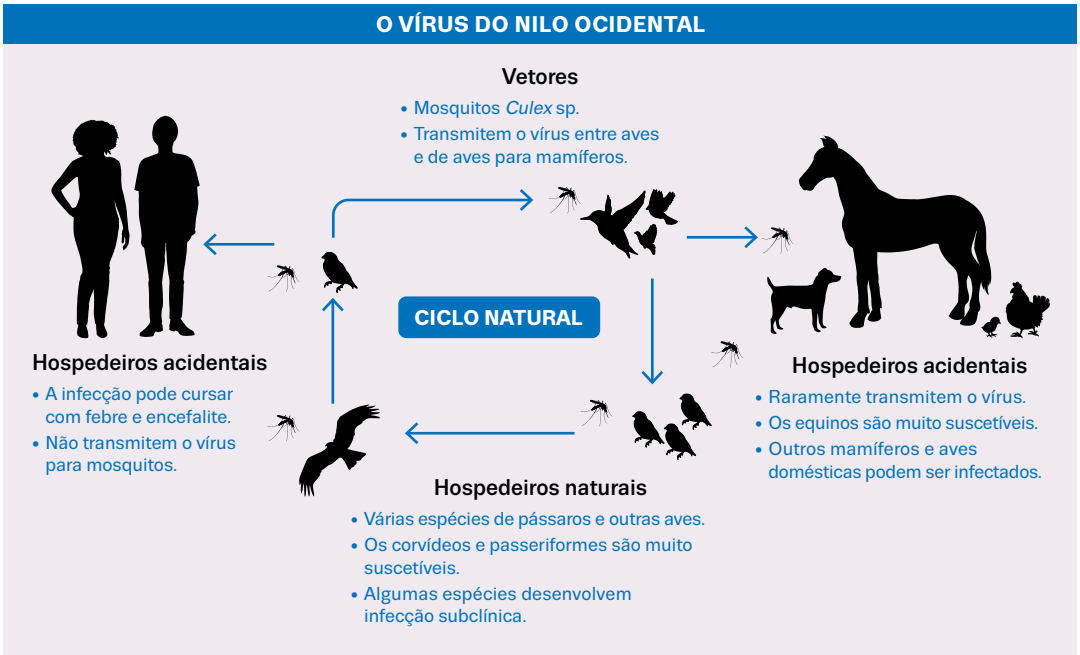
Visando instrumentalizar os serviços de saúde para Vigilância Entomológica e o controle para mitigação do incômodo e dos processos de transmissão viral, o Ministério da Saúde disponibiliza o *Guia de Vigilância do Culex quinquefasciatus* (Brasil, 2011).

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre pela picada de mosquitos, que se infectam ao realizar o repasto sanguíneo em aves infectadas, em período de viremia. O vírus replica-se no intestino dos mosquitos e migra para as glândulas salivares, de onde pode ser transmitido para outros animais durante novos repastos sanguíneos. Uma vez infectados, os mosquitos são capazes de transmitir o vírus durante toda a vida, portanto são considerados vetores do vírus (Figura 1).

Outras formas de transmissão já foram relatadas em menor frequência, como transfusão sanguínea, transplante de órgãos, aleitamento materno e transmissão transplacentária. A transmissão por contato direto foi demonstrada em laboratório em algumas espécies de aves. Não há transmissão de pessoa para pessoa (Centers For Disease Control And Prevention, 2010).

FIGURA 1 – Ciclo epidemiológico e a transmissão do vírus da febre do Nilo Ocidental



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de 2 a 14 dias.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Nas aves, a viremia pode durar vários dias e, dependendo da espécie, pode ultrapassar três meses. Esquilos e coelhos podem desenvolver viremia suficientemente elevada para infectar mosquitos, o que levanta a possibilidade de pequenos mamíferos contribuírem no ciclo de transmissão do VNO, embora mais estudos sejam necessários para melhor compreensão desse aspecto do VNO no Brasil (Petersen; Roehrig, 2001; Centers For Disease Control And Prevention, 2010).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade varia entre as espécies, sendo aves, humanos e equinos os hospedeiros mais acometidos pela doença. Após a infecção, os hospedeiros desenvolvem imunidade duradoura.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a infecção gera um quadro clínico inaparente. Estima-se que 20% dos indivíduos infectados desenvolvem sintomas, na maioria das vezes leves. A forma leve da doença caracteriza-se por febre aguda de início abrupto, frequentemente acompanhada de mal-estar, anorexia, náusea, vômito, dor nos olhos, dor de cabeça, mialgia, exantema maculopapular e linfadenopatia.

Nas formas graves e menos frequentes (aproximadamente 1 a cada 150 indivíduos infectados), ocorre doença neurológica severa (meningite, encefalite ou paralisia flácida aguda), cujo maior fator de risco é a idade avançada. A encefalite é mais comumente relatada do que as demais manifestações neurológicas. Apresentam-se com febre, fraqueza, sintomas gastrointestinais e alteração no "padrão mental", podendo apresentar ainda exantema maculopapular ou morbiliforme, envolvendo pescoço, tronco, braços e pernas, fraqueza muscular severa e paralisia flácida aguda. São incluídas, ainda, as apresentações neurológicas, como ataxia e sinais extrapiramidais, anormalidades dos nervos cranianos, mielite, neurite óptica, polirradiculoneurite e convulsão. Existe descrição também de miocardite, pancreatite e hepatite fulminante envolvendo VNO (Hayes *et al.*, 2005b; Rossi *et al.*, 2010).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Pesquisa de vírus e isolamento viral

A pesquisa do genoma viral é realizada pela técnica da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR/RT-qPCR), podendo ser feita em amostras de sangue, soro, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou tecidos de humanos e animais vertebrados (aves e equídeos) e invertebrados (vetores).

O isolamento viral é feito em cultura de células de mosquitos *Ae. albopictus* (clone C6/36), de células VERO (células epiteliais de rim de macaco verde africano) e/ou em camundongos recém-nascidos.

Amostras de sangue, soro e LCR deverão ser obtidas na fase inicial da doença, preferencialmente, até o 5º dia para soro e sangue e o 15º dia para LCR, após o início dos sintomas.

Em caso de tecidos de óbitos suspeitos, obtidos o mais brevemente possível, devem ser conservados em ultrabaixa temperatura (em freezer, a -70ºC) e enviados à rede de Laboratórios de Referência Nacional e Regional para o VNO, conforme fluxo estabelecido. Ainda devem ser transportados em caixa de transporte de amostra biológica com gelo seco.

Pesquisa de antígeno viral

Consiste na detecção de antígeno viral por imuno-histoquímica. Pode ser realizada em amostras de tecidos (fígado, baço, pulmão, rins, coração e cérebro, coletadas, preferencialmente, em até 24 horas após óbito), tanto de humanos como de animais vertebrados (principalmente, aves e equídeos). As amostras devem ser conservadas em temperatura ambiente, em formalina tamponada a 10%. A pesquisa do antígeno viral deve ser acompanhada do exame histopatológico dos tecidos coletados, indicando as lesões compatíveis com a infecção recente pelo vírus da FNO.

SOROLOGIA

Entre os métodos de sorologia utilizados, a técnica de captura de anticorpos IgM (ELISA), em soro e em LCR, é bastante útil para o diagnóstico, devendo a coleta ser realizada assim que houver a suspeita da doença, preferencialmente, até o 30º dia, após o início dos sintomas. Outras provas sorológicas também são recursos adicionais para o diagnóstico etiológico, como a inibição da hemaglutinação (IH) e o teste de neutralização por redução em placa (PRNT).

Pacientes recentemente vacinados ou infectados com outro *Flavivirus* (por exemplo, febre amarela, dengue, encefalite japonesa, Zika e Saint Louis) podem apresentar resultado de IgM-ELISA positivo para o VNO, induzido por reação cruzada e/ou inespecífica, situação na qual se deve utilizar outra técnica para confirmação, como o PRNT. Entretanto, ainda assim, podem ocorrer reações cruzadas em infecções secundárias por *Flavivirus*. Nesses casos, na ausência de detecção genômica ou de isolamento viral, o diagnóstico deve ser considerado como infecção inespecífica por *Flavivirus*.

Alguns testes sorológicos requerem coleta de duas amostras pareadas, sendo a primeira coleta de sangue/soro na fase aguda (1º ao 7º dia, após o início dos sintomas); e a segunda na fase convalescente (15º ao 30º dia, após o início dos sintomas).

A análise do resultado deve ser realizada com base nos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, considerando reações cruzadas e/ou inespecíficas.

> As amostras de sangue, soro e LCR devem ser colhidas o mais precocemente possível, para viabilizar o diagnóstico etiológico, que pode ser realizado por meio de provas moleculares (RT-PCR/RT-qPCR), isolamento viral e, inclusive, sorologia, pois alguns estudos mostram que a IgM pode se formar primeiro no LCR, antes do soro.

Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser no *Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública*, disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/saude-politicas-publicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Meningite, encefalite ou meningoencefalite podem ser causadas por outros vírus. Para o diagnóstico diferencial são considerados os casos suspeitos de outras doenças febris agudas, como: a leptospirose; a febre maculosa; e outras arboviroses, especialmente, a encefalite de Saint Louis, além das formas neuroinvasivas de dengue, Zika e chikungunya.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para os quadros moderados e leves, sem comprometimento do SNC. É preconizado apenas o tratamento sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente, que sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos, quando indicado.

Nas formas graves, com envolvimento do SNC, o paciente deve ser atendido em uma unidade de terapia intensiva (UTI), com o intuito de se reduzirem as complicações e o risco de óbito. O tratamento é de suporte, frequentemente envolvendo hospitalização, reposição intravenosa de fluidos, suporte respiratório e prevenção de infecções secundárias (Habarugira *et al.*, 2020).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As evidências apontam que há a transmissão do VNO em animais no Brasil, desde 2011 (Pauvolid-Corrêa *et al.*, 2011; 2014; Melandri *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2013). No entanto, em 2014, foi detectado o primeiro caso humano de encefalite pelo VNO (Vieira, 2015). Em 2018 e 2019, foram registrados casos de epizootias de equídeos, com isolamento do VNO no Espírito Santo e no Ceará (Martins *et al.*, 2019; Siconelli *et al.*, 2021). Mais recentemente, evidências genéticas de circulação de VNO em equídeos, também foram relatadas em Minas Gerais, São Paulo e Piauí (Costa *et al.*, 2021).

Portanto, ressalta-se que a Vigilância Epidemiológica deve basear-se na investigação oportuna de epizootias de aves silvestres e equídeos com manifestações neurológicas, além de casos humanos de encefalite, meningite, paralisia flácida aguda e outras doenças virais do SNC de etiologia desconhecida, incluindo as arboviroses.

Destaca-se que o objetivo de buscar a identificação precoce da circulação viral é baseado na vigilância de epizootias de aves silvestres e equídeos com manifestações neurológicas, que tem sido a estratégia mais favorável para detecção de focos, uma vez que são indicativos de possível infecção pelo vírus da FNO. Nessas ocasiões, deve-se investigar amplamente as áreas de foco, realizando-se a busca ativa de outras epizootias, casos humanos suspeitos de encefalite, meningite, paralisia flácida aguda e outras doenças virais do SNC de etiologia desconhecida, incluindo as arboviroses, além de outros hospedeiros, reservatórios e vetores.

OBJETIVO

Detectar precocemente a circulação viral para identificar as áreas de risco prioritárias, visando à intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Indivíduo que apresente doença febril aguda inespecífica, acompanhada de manifestações neurológicas de provável etiologia viral, compatíveis com meningite, encefalite ou paralisia flácida aguda.

Provável

Caso suspeito com pelo menos um dos seguintes achados:

- detecção de anticorpos da classe IgM contra o VNO, em soro ou LCR, pelo método de ELISA (IgM), na ausência de outros resultados; e/ou
- detecção da elevação dos títulos de anticorpos contra o vírus da FNO no teste de inibição de hemaglutinação (IH), em amostras pareadas das fases aguda e convalescente, com intervalo de 14 a 21 dias entre as datas de coleta das amostras, na ausência de outros resultados.

Confirmado

Caso suspeito com um ou mais dos seguintes achados:

- Isolamento do VNO e/ou detecção do antígeno viral e/ou de genoma viral em tecidos, sangue, soro, LCR ou em outros líquidos orgânicos.
- Detecção de anticorpos específicos da classe IgM contra o VNO em amostra de soro ou LCR, com confirmação da presença de anticorpos neutralizantes (PRNT), preferencialmente, no soro da fase de convalescença.
- Detecção de soroconversão (aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos IgG ou totais entre as amostras pareadas de soro), com confirmação no PRNT (fases aguda e de convalescença).

Observação: a detecção de anticorpos específicos, antígeno e/ou genoma viral em amostras de sangue, soro e urina requer avaliação crítica para inferência de doença neurológica decorrente da infecção pelo vírus da FNO, ainda que a infecção recente esteja bem documentada. A inferência de doença neurológica requer evidências em amostras de LCR e/ou tecido (SNC) no caso de óbito.

Observações:

- A detecção de anticorpos contra o VNO em amostra única de soro deve ser apoiada por técnicas de neutralização e/ou acompanhada do teste para outros flavivírus mais incidentes e prevalentes no Brasil, dada a possibilidade de ocorrerem reações cruzadas e/ou inespecíficas.
- Os casos suspeitos que apresentarem positividade simultânea para o VNO e outro(s) *Flavivirus* devem ser considerados como diagnóstico de infecção por flavivírus indeterminado, principalmente quando não houver vínculo epidemiológico com outros eventos de relevância epidemiológica em investigação.
- A conclusão dos casos deve levar em conta os aspectos clínicos e epidemiológicos, além dos resultados laboratoriais.

NOTIFICAÇÃO

A doença é de notificação compulsória e imediata, que compõe a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, publicada pela Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022 (Brasil, 2022), que altera o Anexo 1 do Anexo V da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a). Portanto, todo caso suspeito em humanos de FNO devem ser comunicados às autoridades de saúde e ao Ministério da Saúde, de modo imediato, em até 24 horas, após a suspeita inicial.

As epizootias de aves silvestres e de equídeos, com sintomatologias neurológicas, são eventos considerados de relevância epidemiológica, portanto devem ser notificadas imediatamente ao Ministério da Saúde, conforme define a Portaria GM/MS n.º 782, de 15 de março de 2017 (Brasil, 2017b) e Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a), por meio das Secretarias Municipais de Saúde (SMS).

Por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas do território nacional e mesmo internacional. A obrigatoriedade da notificação imediata à Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) sofreu alteração com o *Regulamento Sanitário Internacional-2005 – RSI-2005* (Anvisa, 2009).

A obrigatoriedade da notificação imediata à Opas ocorre no contexto da notificação às autoridades internacionais, a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. O instrumento pode classificar o evento como Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (Espin) ou Internacional (Espii), e determinar a necessidade de notificar aos órgãos internacionais de saúde.

VIGILÂNCIA DE HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS

As epizootias de aves silvestres e de equídeos, com sintomatologias neurológicas, são eventos considerados de relevância epidemiológica, logo devem ser notificados imediatamente ao Ministério da Saúde, conforme define a Portaria GM/MS n.º 782, de 15 de março de 2017 (Brasil, 2017b) e Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a), por meio das Secretarias Municipais de Saúde. As ações para a vigilância de hospedeiros e reservatórios consistem em intensificar a vigilância dos eventos de relevância epidemiológica, principalmente aqueles que envolvam epizootias (adoecimento ou morte) de equídeos com manifestações neurológicas e/ou de aves silvestres, ainda que outros animais possam ser afetados pelo VNO.

Considera-se que todo evento deve ser notificado e investigado no âmbito do Ministério da Saúde, por meio das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, ainda que parte dos mesmos eventos seja objeto de notificação e investigação dos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) e do Meio Ambiente (MMA). Atualmente, esses Ministérios estão atuando em colaboração com o Ministério da Saúde.

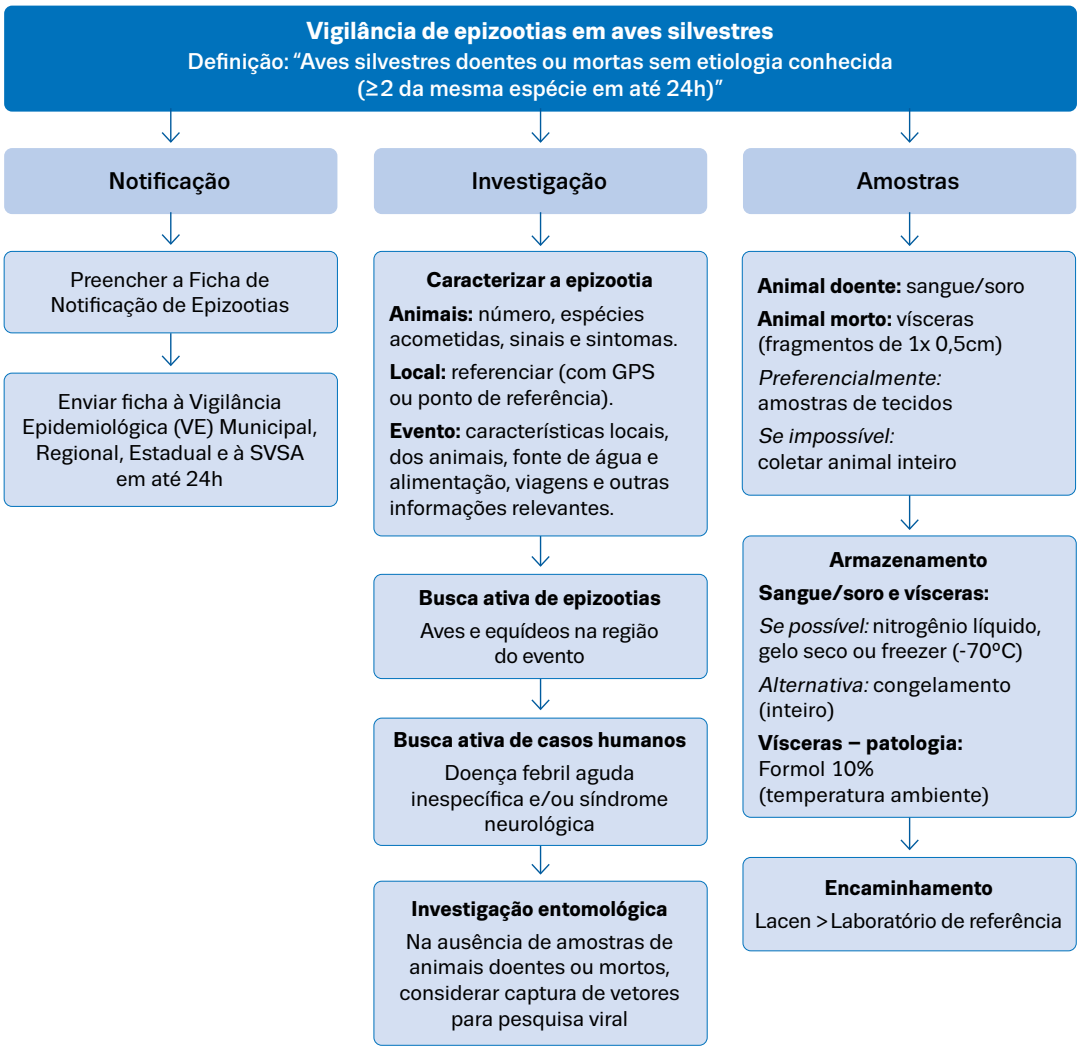
Todas as instituições dos diferentes setores e esferas da Administração Pública (federal, estadual e municipal) devem estar empenhadas em suas funções, visando identificar os animais e as áreas de ocorrência, para mitigação dos efeitos da transmissão nas populações humana e animal. A busca de áreas com transmissão visa identificar a população sob risco e priorizar a tomada de decisão quanto à adoção das medidas de prevenção e controle.

Vigilância de epizootias de aves silvestres

A mortandade de aves silvestres, sem etiologia definida, é fator de alerta para a vigilância da FNO e deve ser notificada, seguindo as etapas de investigação. A implantação de pontos sentinelas de vigilância de aves mortas em zoológicos, parques e praças pode contribuir para a identificação da circulação do vírus em níveis locais e regionais. Recomenda-se a implantação de pontos sentinelas de vigilância de aves mortas, assim como de equídeos com sinais neurológicos, em colaboração com outras instituições e grupos populacionais que atuem em atividades com animais e que possam contribuir para a detecção da circulação do VNO.

A mortandade de aves silvestres sem etiologia conhecida é considerada um evento de relevância epidemiológica, pois pode alertar para o risco de transmissão da FNO, tendo em vista que esses animais são os principais hospedeiros desse vírus. Algumas espécies infectadas apresentam manifestações clínicas graves que podem levar ao óbito. Dessa forma, epizootias (adoecimento ou morte) de aves silvestres são eventos que devem ser notificados e investigados, conforme define a Portaria GM/MS n.º 782, de 15 de março de 2017 (Brasil, 2017b) e Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a). Os procedimentos com relação à notificação, à investigação, à coleta, ao armazenamento e ao transporte de amostras estão apresentados na Figura 2.

FIGURA 2 – Fluxos e procedimentos de notificação, investigação, coleta, armazenamento e transporte de amostras para investigação de epizootias de aves silvestres



Definições:

Aves silvestres doentes

Sinais e sintomas:

- Penas eriçadas
- Ataxia
- Incoordenação
- Sangramentos

Alteração do comportamento:

- Apatia ou inquietude
- Falta de coordenação motora
- Perda do sentido e orientação
- Postura corporal pouco usual

Colher amostras (fragmentos) dos tecidos:

Fígado, baço, rins, coração e cérebro, 2 alíquotas:

- em baixa temperatura (-20°C a -70°C);
- em formol 10%.

Na impossibilidade de colher amostras:

Aves menores (<500g) podem ser coletadas inteiras:

- Acondicionar em saco plástico transparente.
- Identificar: nome, local e data de coleta.
- Incluir a ficha de notificação para envio.
- Informar a rede de vigilância ambiental/ epidemiológica.
- Armanezar e transportar em baixa temperatura (-20°C a -70°C) – congelamento.

Ficha de Notificação de Epizootias, disponível em:
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Epizootia/EPIZOO_NET_v5.pdf

Contatos e dúvidas:
Ministério da Saúde/SVSA/DEDT/Cgarb: +55 (61) 3315-3081/3166

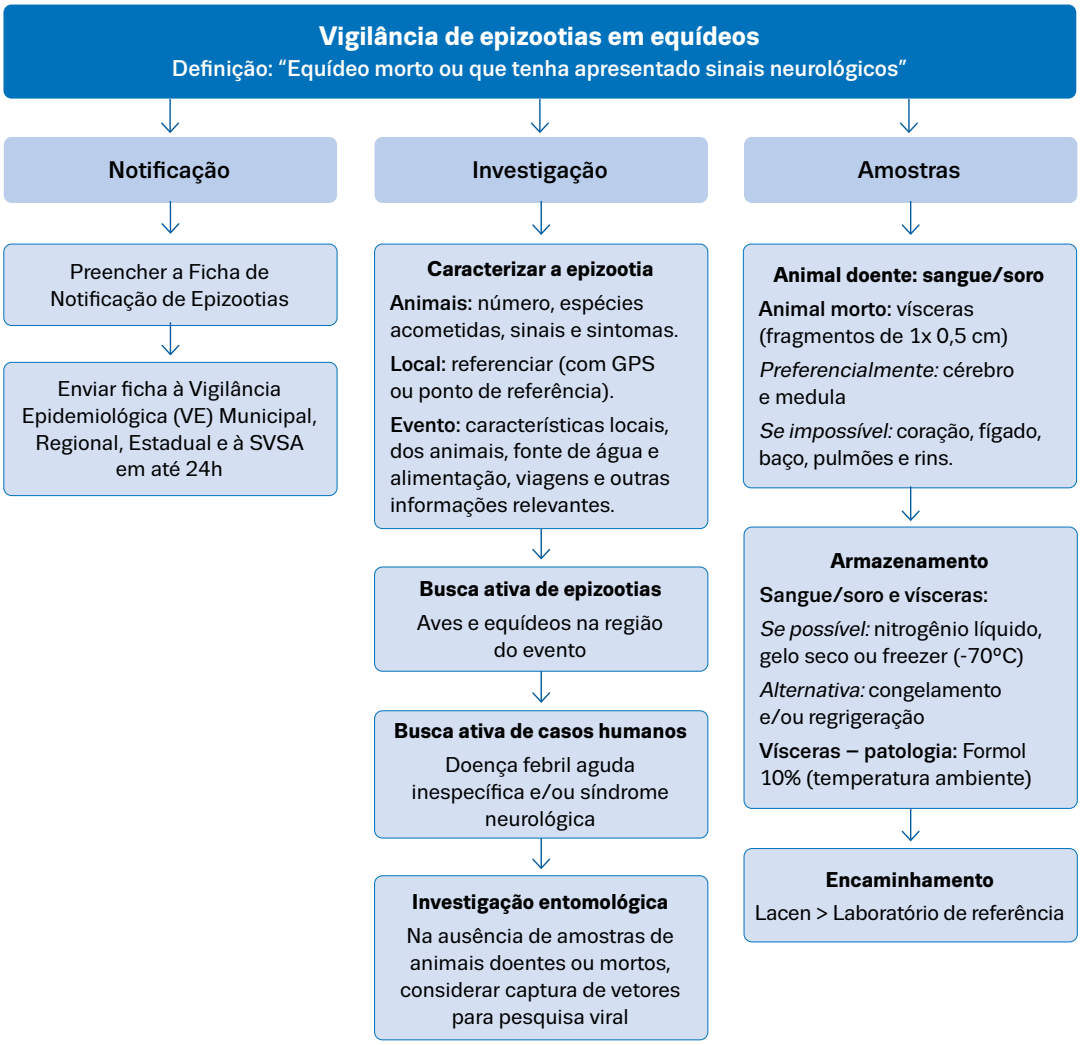
Fonte: Cgarb/DEDT/SVSA/MS.

Vigilância de epizootias de equídeos com manifestações neurológicas

Epizootias de equídeos com sintomatologia neurológica são eventos considerados de relevância epidemiológica, portanto devem ser notificados imediatamente ao Ministério da Saúde. Dessa forma, epizootias (adoecimento ou morte) de equídeos são eventos que devem ser notificados e investigados, conforme define a Portaria GM/MS n.º 782, de 15 de março de 2017 (Brasil, 2017b) e Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil, 2017a). Recomenda-se integrar a vigilância da FNO com a vigilância da raiva, devido à semelhança clínica entre essas doenças. Em caso de morte de cavalos com quadro clínico neurológico, o material coletado deve ser encaminhado para o diagnóstico da FNO, preferencialmente incluindo diferencial com encefalites equinas (do Leste, do Oeste e Venezuelana) e, principalmente, com a raiva.

A vigilância de epizootias de equinos com sintomatologia neurológica pode contribuir para a identificação precoce da circulação viral, sobretudo em áreas rurais, considerando-se a interface com populações de aves silvestres nesses ambientes. A ocorrência de epizootias sem etiologia conhecida é considerada um evento de alerta para o risco de transmissão da FNO, tendo em vista que esses animais são os principais hospedeiros acidentais desse vírus. Os procedimentos com relação à notificação, à investigação, à coleta, ao armazenamento e ao transporte de amostras estão apresentados esquematicamente na Figura 3.

FIGURA 3 – Fluxos e procedimentos de notificação, investigação, coleta, armazenamento e transporte de amostras para investigação de epizootias de equídeos



Definições:

Equídeos doentes

Sinais e sintomas:

- Febre (pouco frequente)
- Ataxia
- Paresia ou paralisia dos membros
- Rigidez muscular
- Tremor muscular
- Animal em posição de cavalete

Alteração do comportamento:

- Apatia
- Inquietude
- Falta de coordenação
- Caminhar em círculos
- Perda do sentido e orientação
- Em casos graves o animal é incapaz de levantar-se, apresentando movimentos de pedalagem, tendo pendente o lábio inferior e com dificuldades para respirar

Ficha de Notificação de Epizootias, disponível em:
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Epizootia/EPIZOO_NET_v5.pdf

Contatos e dúvidas:
Ministério da Saúde/SVSA/DEDT/Cgarb: +55 (61) 3315-3081/3166

Fonte: Cgarb/DEDT/SVSA/MS.

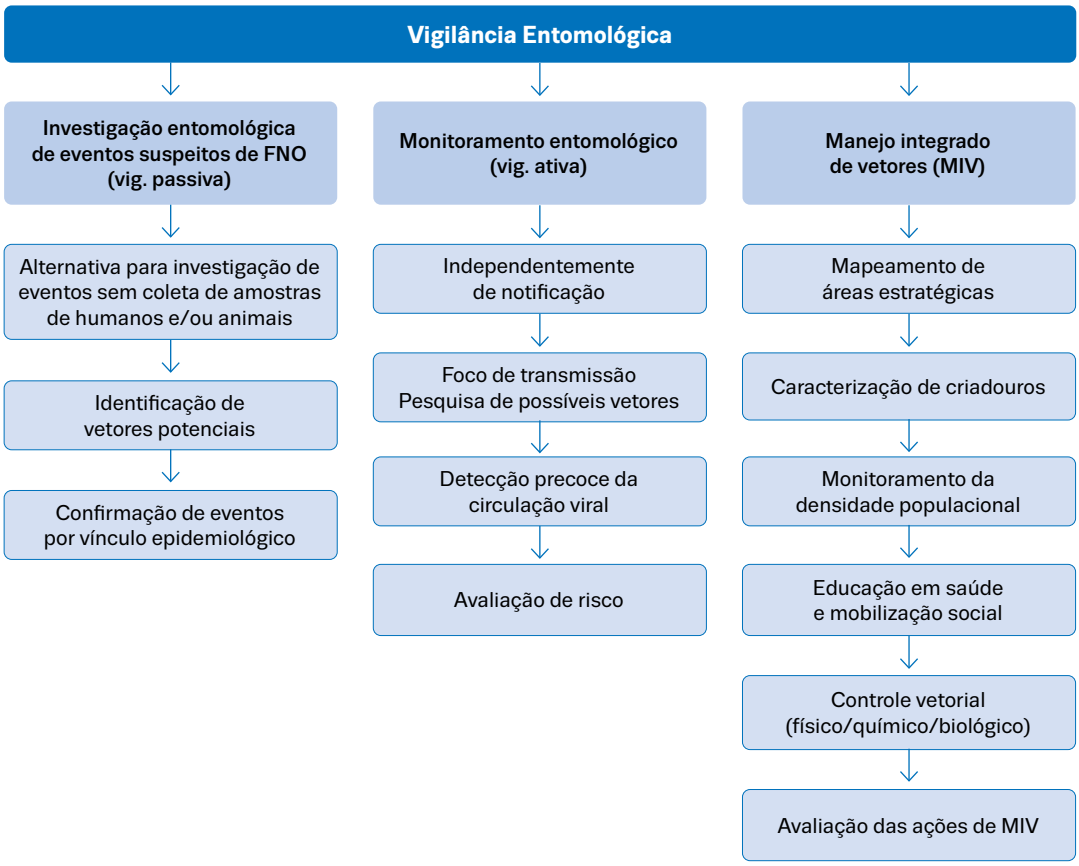
VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA E CONTROLE VETORIAL

O levantamento da fauna entomológica e a vigilância sistemática de potenciais vetores podem ser importantes recursos para o mapeamento preventivo das áreas receptivas à transmissão, portanto de maior risco à população, considerando-se a diversidade de espécies de potenciais vetores da FNO, assim como de outras arboviroses, no Brasil. A investigação entomológica envolvendo eventos com a suspeita de FNO, casos humanos suspeitos, epizootias de aves silvestres ou de equídeos com sinais neurológicos pode ser a chave para a identificação de ciclos de transmissão para subsidiar a tomada de decisão e a adoção oportuna das medidas de prevenção e controle.

Considerando-se a raridade de registros envolvendo a transmissão da FNO na América do Sul – entre elas, a ausência de informações acerca de espécies incriminadas na transmissão –, acredita-se que o mosquito *Cx. quinquefasciatus*, amplamente distribuído pelo Brasil, tenha potencial para se configurar como o vetor mais importante no País, dadas as características de transmissão observadas nos demais países das Américas onde o vírus emergiu nas últimas décadas.

Visando instrumentalizar os serviços de saúde para vigilância e mitigação de eventuais processos de transmissão, o Ministério da Saúde disponibiliza o *Guia de Vigilância do Culex quinquefasciatus* (Brasil, 2011). O Guia tem o propósito de apresentar os aspectos relacionados à vigilância e ao manejo/controle integrado do mosquito, subsidiando os profissionais de saúde pública que atuam no controle de vetores. Tal preocupação é justificada, uma vez que esse mosquito é considerado um dos mais importantes fatores de incômodo nos ambientes urbanos, além de ser importante vetor de agentes patogênicos, tais como parasitos e vírus, entre eles o VNO. Esse material apresenta recomendações para vigilância, manejo e controle integrado do mosquito, com o intuito de subsidiar os profissionais de saúde pública que atuam na Vigilância Entomológica e no controle vetorial, a fim de se reduzir o risco da transmissão para humanos e/ou mitigar os efeitos da transmissão em situações de epizootias e surtos.

FIGURA 4 – Fluxos e procedimentos de vigilância, investigação, coleta, armazenamento e transporte de amostras para investigação entomológica de FNO



Fonte: Cgarb/DEDT/SVSA/MS.

MEDIDAS DE CONTROLE

Deve-se verificar as áreas de ocorrência do VNO, nas Américas do Norte, Central e do Sul, principalmente naquelas localidades com ocorrências recentes antes de deslocamentos em viagens a passeio ou a trabalho.

Como proteção individual, recomendam-se usar repelentes e evitar exposição aos vetores, principalmente ao amanhecer e ao entardecer. O uso de tela em janelas e portas pode ser indicado.

Ao poder público, cabe dar ênfase aos setores com atuação nas áreas de controle integrado de vetores, visando ao controle, que inclui:

- Redução dos criadouros: eliminar todos os recipientes descartáveis que possam acumular água. Atenção especial deve ser dada aos pneus.
- Manejo ambiental: alterações no meio ambiente que reduzam os criadouros potenciais de
- *Aedes* e de *Culex*.

- Melhoria de saneamento básico: mosquitos do gênero *Culex* criam-se em fossas e em remansos de rios e/ou em lagoas poluídas.
- Controle químico e biológico dos criadouros que não possam ser descartados.
- O controle químico de mosquitos adultos deve ser reservado para situações de surto, com o objetivo de bloqueio da transmissão.

Mais informações estão disponíveis no *Guia de Vigilância do Culex quinquefasciatus* (Brasil, 2011).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI-2005)**. Brasília, DF: Anvisa; OMS, 2009. 79 p. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/regulamento-sanitario-internacional. Acesso em: 26 jul. 2022.

BAKONYI, T. T. *et al*. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, Central Europe. **Emerg Infect Dis.**, v. 12, n. 4, p. 618-623, 2006.

BARZON, L. *et al*. Phylogenetic characterization of Central/Southern European lineage 2 West Nile virus: analysis of human outbreaks in Italy and Greece, 2013-2014. **Clin Microbiol Infect.**, v. 21, n. 12, p. 1122.e1–1122.e10, 2015.

BOTHA, E. M. *et al*. Genetic determinants of virulence in pathogenic lineage 2 West Nile virus strains. **Emerg Infect Dis.**, v. 14, n. 2, p. 222-230, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022**. Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017, para incluir a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-420-de-2-de-marco-de-2022-383578277. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 782, de 15 de março de 2017**. Define a relação das epizootias de notificação compulsória e suas diretrizes para notificação em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2017b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0782_16_03_2017.html. Acesso em: 26 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância do Culex quinquefasciatus**. Brasília, DF: MS, 2011. 76 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_culex_quinquefasciatus.pdf. Acesso em: 13 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia para diagnóstico laboratorial em saúde pública**: orientações para o sistema nacional de laboratórios de saúde pública. Brasília, DF: MS, 2021a. 363 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf. Acesso em: 13 out. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. West Nile virus activity United States, 2009. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 59, n. 25, p. 769-772, 2010.

COSTA, E. A. *et al*. West Nile Virus in Brazil. **Pathogens**, v. 10, n. 7, p. 896, 2021.

DAVID, S.; ABRAHAM, A. M. Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen. **Infect Dis**, v. 48, n. 8, p. 571-586, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1164890. Acesso em: 13 out. 2022.

FALL, G. *et al*. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. **PLoS Negl. Trop. Dis**, v. 11, p. e0006078, 2017.

HABARUGIRA, G. *et al*. West Nile Virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "one health" implications. **Pathogens**, Switzerland, v. 9, n. 7, p. 589, 2020.

HAYES, E. B. *et al*. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. **Emerg Infect Dis**, v. 11, n. 8, p. 1167-1173, 2005a.

HAYES, E. B. *et al*. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. **Emerg Infect Dis**, v. 11, n. 8, p. 1174-1179, 2005b.

HUBÁLEK, Z. *et al*. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. **Advances in Virus Research**, v. 89, p. 201-275, 2014.

KRAMER, L. D. *et al*. West Nile virus. **Lancet Neurol.**, v. 6, n. 2, p. 171-181, 2007.

LANCIOTTI, R. S. *et al*. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the Middle East. **Virology**, v. 298, n. 1, p. 96-105, 2002.

LANCIOTTI, R. S. *et al*. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. **Science**, v. 286, n. 5448, p. 2333-2337, 1999.

MALKINSON, M.; BANET, C. The role of birds in the ecology of West Nile virus in Europe and Africa. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 267, p. 309-322, 2002.

MARTINS, L. C. *et al*. First isolation of West Nile virus in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 114, p. e180332, 2019.

MELANDRI, V. *et al*. Serological detection of West Nile virus in horses and chicken from Pantanal, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 8, p. 1073-1075, 2012.

MURGUE, B. *et al*. West Nile in the Mediterranean basin: 1950–2000. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 951, n. 1, p. 117-126, 2001.

PACHLER K. *et al*. Putative New West Nile Lineage in Uranotaenia unguiculata Mosquitoes, Austria, 2013. **Emerg Infect Dis**, v. 20, n. 12, p. 2119-2122, 2014.

PAPA, A. *et al*. Genetic Characterization of West Nile Virus Lineage 2, Greece, 2010. **Emerg Infect Dis.**, v. 17, n. 5, p. 920-922, 2011.

PAUVOLID-CORRÊA, A. *et al*. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 4, p. 467-474, 2011.

PAUVOLID-CORRÊA, A. *et al*. Serological Evidence of Widespread Circulation of West Nile Virus and Other Flaviviruses in Equines of the Pantanal, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 8, p. e2706, 2014.

PETERSEN, L. R. *et al*. West Nile virus: review of the literature. **JAMA**, v. 310, n. 3, p. 308-315, 2013.

PETERSEN, L. R.; ROEHRIG, J. T. West Nile virus: a reemerging global pathogen. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 4, p. 611-614, 2001.

ROSSI, S. L. *et al*. West Nile virus. **Clinics in Laboratory Medicine**, United States, v. 30, n. 1, p. 47-65, 2010.

SICONELLI, M. J. L. *et al*. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 54, p. e0687, 2021.

SILVA, J. R. *et al*. Serologic survey of West Nile virus in horses from Central-West, Northeast and Southeast Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 7, p. 1-3, 2013.

SMITHBURN, K. C. *et al*. A neutrotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 20, n. 4, p. 471-472, 1940.

VIEIRA, M. A. *et al*. Case report: west Nile Virus encephalitis: the first human case recorded in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 93, n. 2, p. 377-379, 2015.

8

DOENÇA DE CHAGAS

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

LEISHMANIOSE VISCERAL

MALÁRIA

DOENÇA DE CHAGAS

CID-10: B57

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose de elevada prevalência e expressiva morbimortalidade, também conhecida como tripanossomíase americana. Apresenta curso clínico bifásico, composto por uma fase aguda (clinicamente aparente ou não) e uma fase crônica, que pode se manifestar nas formas indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. Representa uma condição crônica que integra o grupo de Doenças Tropicais Negligenciadas da Organização Mundial da Saúde, fortemente associadas à vulnerabilidade social (WHO, 2021).

A alteração do quadro epidemiológico da doença no Brasil, em decorrência das ações exitosas de controle vetorial e transfusional em particular a partir da década de 1970, promoveu mudanças nas ações e nas estratégias de vigilância. Entretanto, o risco de transmissão vetorial da DC persiste em função da existência de espécies de triatomíneos autóctones com elevado potencial de colonização, da presença de reservatórios de *Trypanosoma cruzi*, e da aproximação cada vez mais frequente das populações humanas a esses ambientes, além da persistência de focos residuais de *Triatoma infestans* (Dias *et al.,* 2016).

Soma-se a esse quadro a ocorrência de casos e surtos por transmissão oral pela ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana, açaí, bacaba, entre outros), vetorial domiciliar sem colonização e vetorial extradomiciliar, principalmente na Amazônia Legal (Pinto; Valente, S.; Valente, V.*,* 2004; Pinto *et al.,* 2008). Por outro lado, em virtude do avanço no controle da transmissão vetorial, a transmissão congênita tornou-se proporcionalmente mais relevante, mas ainda pouco reconhecida no País.

Mesmo com a eliminação da transmissão da doença pelo principal vetor, *T. infestans,* que persistia no século passado, a magnitude da DC no Brasil permanece relevante. Apesar da ausência da sistematização de dados relativos à fase crônica, as estimativas de prevalência da infecção variaram de 1,0% a 2,4% na população, o equivalente a 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi* (Martins-Melo *et al*., 2014). Reflexo disso é a elevada carga de mortalidade por DC no País, que representa uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias nos últimos anos (Martins-Melo *et al*., 2016), sendo a DTN com a mais elevada carga global de doença no Brasil, o que demarca a sua relevância e prioridade (Martins-Melo *et al*., 2018).

AGENTE ETIOLÓGICO

Protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*.

RESERVATÓRIOS

Centenas de espécies de mamíferos (silvestres, domésticos e sinantrópicos) presentes em todos os biomas do Brasil podem ser consideradas reservatórios, como quatis, gambás e tatus, que se aproximam de casas no meio rural (galinheiros, currais, depósitos) e na periferia das cidades; e algumas espécies de morcegos, por compartilharem ambientes comuns ao homem e a animais domésticos. Em outros casos, animais infectados por *T. cruzi,* mas com parasitemia insuficiente para atuarem como reservatórios, podem ser considerados sentinelas, por indicarem a presença de um ciclo de transmissão de *T. cruzi* acontecendo na proximidade. No Brasil, o papel dos cães domésticos como sentinela já está comprovado, entretanto, são necessários mais estudos que apontem o potencial desses animais como reservatório de *T. cruzi* (Roque; Jansen, 2014).

VETORES

São insetos da subfamília Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), conhecidos popularmente como barbeiro, chupão, procotó ou bicudo. Machos e fêmeas são hematófagos em todas as fases de seu desenvolvimento. A oviposição ocorre entre 10 e 30 dias após a cópula; o número de ovos varia de acordo com a espécie e, principalmente, em função do estado nutricional da fêmea. Uma fêmea fecundada e alimentada pode realizar posturas por todo o seu período de vida adulta. Não há transmissão transovariana de *T. cruzi* no vetor (Argolo *et al*., 2008; Juberg *et al*., 2015).

Apesar do sucesso do controle das populações de *T. infestans* no Brasil, outras espécies colonizadoras ocuparam o nicho ecológico do *T. infestans*, demonstrando também importância epidemiológica. É o caso das espécies *Triatoma brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata* e *Triatoma sordida*. Outras espécies têm importância regional, a saber: *Triatoma rubrovaria* (Rio Grande do Sul), *Rhodnius neglectus* (Goiás), *Triatoma vitticeps* (Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo), *Panstrongylus lutzi* (Ceará e Pernambuco), *Rhodnius nasutus* (Ceará e Rio Grande do Norte) e *Triatoma maculata* (Roraima). As espécies do gênero *Rhodnius* encontram-se predominantemente associadas a palmeiras, enquanto as espécies dos gêneros *Triatoma* e *Panstrongylus* vivem preferencialmente em associação com hospedeiros terrestres (Galvao; Gurgel-Gonçalves, 2014).

As modificações ambientais têm favorecido a adaptação de vetores aos ambientes artificiais, estabelecendo novos espaços para o aparecimento da DC. A maioria dos triatomíneos deposita seus ovos livremente no ambiente, entretanto alguns possuem substâncias adesivas que fazem com que os ovos fiquem aderidos ao substrato (Argolo *et al*., 2008). Essa é uma característica muito importante, uma vez que ovos aderidos às penas de aves e a outros substratos podem ser transportados passivamente por longas distâncias, promovendo a dispersão da espécie. A introdução no domicílio de materiais com ovos aderidos (como folhas de palmeiras para cobertura de casas e lenha) pode favorecer o processo de colonização (Juberg *et al*., 2015). Todos esses aspectos analisados sistemicamente reforçam a importância de uma abordagem de Saúde Única (One Health) para a DC.

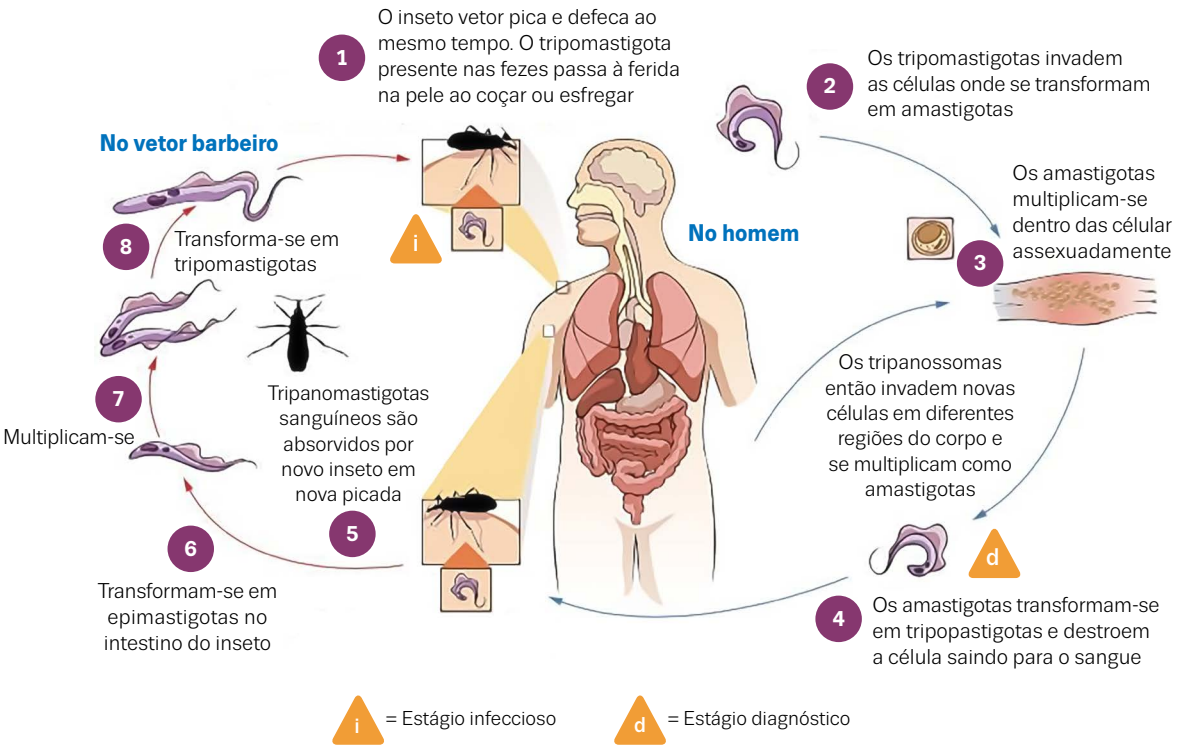
MODOS DE TRANSMISSÃO

O vetor (triatomíneo), ao se alimentar de mamíferos infectados com elevada parasitemia, pode se infectar e, ao se alimentar novamente, infecta outro mamífero, inclusive o ser humano.

As formas habituais de transmissão de *T. cruzi* para o ser humano são as listadas a seguir (Dias *et al*., 2016):

- **Vetorial:** acontece pelo contato do homem suscetível com as excretas contaminadas dos triatomíneos que, ao picarem os vertebrados, costumam defecar após o repasto, eliminando formas infectantes do parasito, que penetram pelo orifício da picada, pelas mucosas ou por solução de continuidade deixada pelo ato de coçar (Figura 1).
- **Vertical:** ocorre, principalmente, pela via transplacentária em qualquer fase da doença (aguda ou crônica). A transmissão pode ocorrer durante a gestação ou no momento do parto. Há possibilidade de transmissão pelo leite, durante a fase aguda da doença. Já em nutrizes na fase crônica, a transmissão durante a amamentação pode ocorrer em casos de sangramento por fissura mamária, e não propriamente pelo leite. A infecção congênita pode levar à manutenção da transmissão da DC indefinidamente, mesmo em áreas ou países sem registro de transmissão vetorial.
- **Por via oral:** acontece quando há ingestão de alimentos contaminados acidentalmente, seja com triatomíneo infectado ou por fezes infectadas, bem como pela secreção das glândulas anais de marsupiais infectados. Também pode ocorrer por meio da ingestão de carne crua ou malcozida proveniente de animais de caça infectados. A infecção ocorre em espaços geográficos definidos, em um determinado tempo restrito, pela ingestão de fonte comum – sugerindo que a contaminação possa ter ocorrido quando há o encontro de vestígios ou a presença do próprio vetor ou reservatório nas imediações da área de armazenamento, manipulação ou processamento da fonte alimentar. É o tipo de transmissão que geralmente está associada a surtos da enfermidade, mas também pode ocorrer em casos isolados.
- **Transfusional:** ocorre pelo sangue contendo as formas tripomastigotas de *T. cruzi* quando transfundido em indivíduo hígido. No Brasil, devido à efetividade do controle de serviços de hemoterapia e, consequentemente, à maior qualidade do sangue para transfusão, tem-se alcançado significativo impacto no controle da transmissão transfusional de *T. cruzi*. Contudo, em países não endêmicos (Canadá, Espanha, Estados Unidos e outros) e latino-americanos que estejam em processo de controle da transmissão vetorial, representa importante via de propagação da doença em centros urbanos.
- **Por transplante de órgãos ou tecidos:** ocorre por meio da doação de órgão ou tecidos de doador infectado (em qualquer fase da doença) a receptor sadio.
- **Por acidentes laboratoriais:** podem ocorrer pelo contato direto de mucosa ou pele lesada com culturas de *T. cruzi* ou exposição às fezes de triatomíneos contaminadas ou sangue (de casos humanos ou de animais) contendo formas infectantes do parasito.
- **Por outras formas acidentais:** foram registrados casos, principalmente em crianças, pela ingestão acidental do triatomíneo e/ou por contato direto com as excretas do inseto contaminado com *T. cruzi*.

FIGURA 1 – Ciclo de transmissão vetorial da doença de Chagas



Fonte: adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (2019).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

- Transmissão vetorial: 4 a 15 dias.
- Transmissão oral: de 3 a 22 dias.
- Transmissão transfusional: 30 a 40 dias ou mais.
- Transmissão por acidentes laboratoriais: até 20 dias após exposição.
- Outras formas de transmissão: não existem períodos de incubação definidos.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A maioria dos indivíduos com infecção por *T. cruzi* alberga, durante toda a vida, o parasito nos tecidos e órgãos e, em algumas situações, no sangue.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade à infecção é universal, e os anticorpos produzidos em infecções anteriores não são protetores. A pessoa pode manifestar ou não a doença sempre que for exposta ao *T. cruzi*. As lesões tardias já instaladas (em geral com fibrose instalada), a despeito da interrupção da evolução da infecção, não serão revertidas com o tratamento (Dias; Coura, 1997; Dias *et al.,* 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

FASE AGUDA (INICIAL)

A manifestação mais característica é a febre constante, inicialmente elevada (38,5ºC a 39ºC), podendo apresentar picos vespertinos ocasionais. As manifestações de síndrome febril podem persistir por até 12 semanas. Essa fase, mesmo não tratada nem diagnosticada, pode evoluir com o desaparecimento espontâneo da febre e da maior parte das outras manifestações clínicas, progredindo para a fase crônica. Em alguns casos, com quadro clínico mais grave, pode desencadear o óbito.

- Síndrome clínica inespecífica: na maioria dos casos, ocorrem:
  - prostração, diarreia, vômitos, inapetência, cefaléia, mialgias, aumento de linfonodos;
  - exantema cutâneo de localização variável, com ou sem prurido e de aparecimento fugaz;
  - irritação em crianças menores, que apresentam frequentemente choro fácil e copioso.
- Síndrome clínica específica: é caracterizada pela ocorrência, com incidência variável, de uma ou mais das seguintes manifestações:
  - sinais e sintomas de miocardite difusa com vários graus de gravidade;
  - sinais de pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco;
  - manifestações sindrômicas de insuficiência cardíaca, derrame pleural;
  - edema de face, de membros inferiores ou generalizado;
  - tosse, dispneia, dor torácica, palpitações, arritmias;
  - hepatomegalia e/ou esplenomegalia, de intensidade leve a moderada.

Sinais de porta de entrada, característicos da transmissão vetorial, como o sinal de Romaña (edema bipalpebral unilateral por reação inflamatória à penetração do parasito, na conjuntiva e adjacências) ou o chagoma de inoculação (lesões furunculoides, não supurativas, em membros, tronco e face, por reação inflamatória à penetração do parasito, que se mostram descamativas após duas ou três semanas), são menos frequentes. Deve-se ressaltar que a picada de um triatomíneo pode causar reações alérgicas locais ou sistêmicas, sem que isso signifique necessariamente infecção por *T. cruzi.*

Quadros clínicos graves podem cursar com meningoencefalite, especialmente em lactente ou em casos de reativação (pessoas com comprometimento da resposta do sistema imune).

No caso da doença de Chagas aguda (DCA) por transmissão oral, os surtos estudados parecem indicar diferenças na evolução clínica por essa forma de transmissão. Têm sido relatados: exantema cutâneo, hemorragia digestiva (hematêmese, hematoquezia ou melena), icterícia, aumento das aminotransferases, além de quadros mais frequentes e mais graves de insuficiência cardíaca. Fenômenos de enterite, abdome agudo, sangramento fecal, choque, hepatite focal podem ocorrer e têm significação prognóstica variada, devendo ser rotineiramente pesquisados e monitorados. Ressalta-se que a morbimortalidade é mais elevada na transmissão oral que a observada nos casos agudos por transmissão vetorial (Dias *et al.,* 2016).

FASE CRÔNICA

A parasitemia é baixa e intermitente. Inicialmente, é assintomática e sem sinais ou sintomas de comprometimento cardíaco e/ou digestivo, e pode apresentar-se com as formas elencadas a seguir (Dias *et al*., 2016):

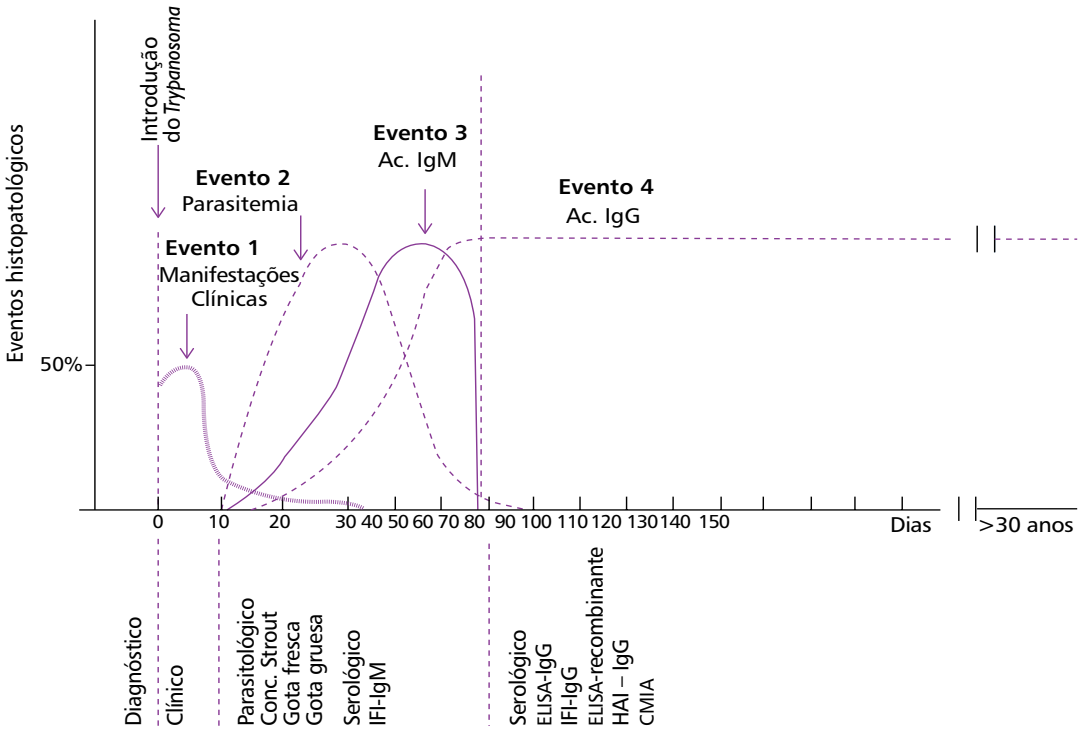
- **Forma indeterminada:** paciente assintomático e sem sinais de comprometimento do aparelho circulatório (clínica, eletrocardiograma e radiografia de tórax normais) e do aparelho digestivo (avaliação clínica e radiológica normais de esôfago e cólon). Esse quadro poderá perdurar por toda a vida do indivíduo infectado ou pode evoluir tardiamente para a forma cardíaca, digestiva ou associada (cardiodigestiva).
- **Forma cardíaca:** evidências de acometimento cardíaco que, frequentemente, evolui para quadros de miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Essa forma ocorre em cerca de 30% dos casos crônicos e é considerada responsável pela maior frequência de óbitos na doença de Chagas crônica (DCC).
- **Forma digestiva:** evidências de acometimento do aparelho digestivo que pode evoluir para megacólon e/ou megaesôfago. Ocorre em cerca de 10% dos casos.
- **Forma associada ou mista (cardiodigestiva):** ocorrência concomitante de lesões compatíveis com as formas cardíacas e digestivas.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

São preconizados métodos parasitológicos diretos e/ou métodos sorológicos (Brasil, 2018a), a depender da fase clínica da doença (Figura 2).

FIGURA 2 – Eventos fisiopatológicos da doença de Chagas



Fonte: adaptado de El Salvador (2007).

Nota: IFI – imunofluorescência indireta; HAI – hemaglutinação; CMIA – quimioluminescência.

FASE AGUDA

Métodos parasitológicos diretos

O exame parasitológico é o mais indicado nessa fase. É definido pela presença de parasitos circulantes, demonstráveis no exame direto do sangue periférico. Incluem:

- **Pesquisa a fresco de tripanossomatídeos:** execução rápida e simples, sendo mais sensível que o esfregaço corado. A situação ideal é a realização da coleta com paciente febril e dentro de 30 dias do início de sintomas.
- **Métodos de concentração:** de rápida execução e baixo custo, são eles: Strout, micro-hematócrito e creme leucocitário. Recomendados como primeira escolha de diagnóstico para casos sintomáticos com mais de 30 dias de evolução, devido ao declínio da parasitemia com o decorrer do tempo. As amostras de sangue devem ser examinadas dentro de 24 horas, devido à possível lise dos parasitos.
- **Lâmina corada de gota espessa ou de esfregaço:** tem menor sensibilidade que os métodos anteriores, sendo realizado prioritariamente na região da Amazônia Legal, em virtude da facilidade de sua utilização em concomitância com o diagnóstico da malária. Em casos de elevada parasitemia, como na fase aguda da doença, na transmissão transfusional e em pessoas com comprometimento imunológico, pode ser um achado casual no exame de esfregaço para contagem diferencial de leucócitos.

Recomenda-se a realização simultânea de diferentes exames parasitológicos diretos (a partir de uma semana após exposição ao parasito, no caso de assintomáticos). Quando os resultados do exame a fresco e de concentração forem negativos na primeira coleta, devem ser realizadas novas coletas até a confirmação do caso e/ou o desaparecimento dos sintomas da fase aguda, ou a confirmação de outra hipótese diagnóstica.

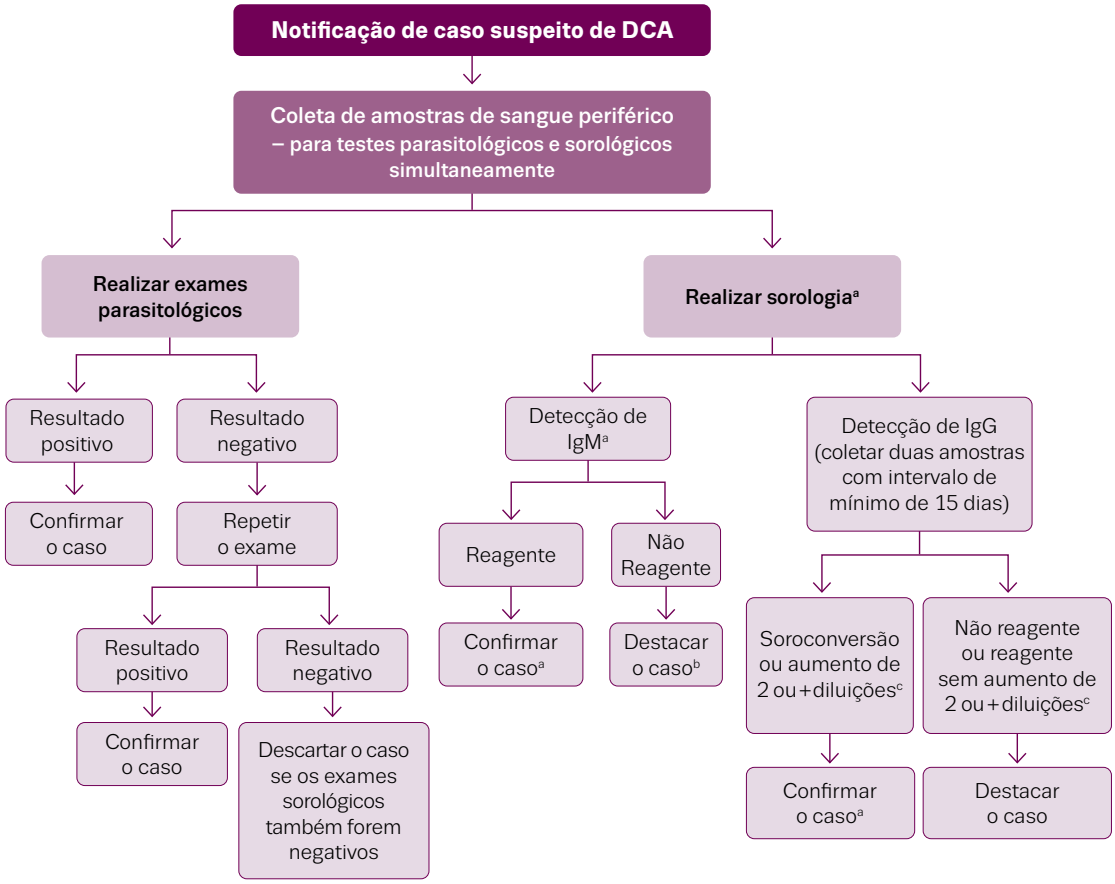
Métodos sorológicos

Constituem-se em métodos indiretos, não sendo os mais indicados para o diagnóstico de fase aguda. Podem ser realizados quando os exames parasitológicos forem negativos e a suspeita clínica persistir. Têm utilidade complementar e devem sempre ser colhidos em casos suspeitos ou confirmados de DCA e enviados ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen). A reação de fixação de complemento (reação de Machado-Guerreiro) não é mais utilizada pelos laboratórios da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) e não é recomendada como técnica para confirmação de diagnóstico.

As técnicas sorológicas que podem ser utilizadas para confirmação de DCA são as que se seguem:

- Detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG: para confirmação, são necessárias duas coletas, com intervalo mínimo de 15 dias entre uma e outra, sendo preferencialmente de execução pareada (inclusão da primeira e da segunda amostras no mesmo ensaio para efeitos comparativos), que possibilitem comparar a soroconversão, ou seja, sorologia negativa na primeira amostra e positiva na segunda por qualquer um dos métodos (ensaio imunoenzimático – ELISA; imunofluorescência indireta – IFI; ou hemaglutinação indireta – HAI), ou a variação de pelo menos duas diluições, pelo método de IFI (exemplos de variação com duas ou mais diluições: primeira amostra com valor de títulos 1:80, e segunda amostra com valor de títulos 1:320; primeira amostra com valor de títulos 1:160, e segunda amostra com valor de títulos 1:640).
- Detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM: é técnica complexa, e pode apresentar resultados falso-positivos em várias doenças febris. Para realizá-la, o caso suspeito deve apresentar alterações clínicas compatíveis com DCA e história epidemiológica sugestiva. É mais adequada na fase aguda tardia, quando as repetições dos exames de pesquisa direta apresentarem resultados negativos. Para detecção de IgM, recomenda-se o método de IFI, realizado pelo Laboratório de Referência Nacional (LRN), ou por Lacen habilitado pelo LRN. Ressalta-se a importância de considerar também a oportunidade da coleta da amostra, ou seja, período para detecção dessa imunoglobulina considerando-se o intervalo igual ou superior a 15 dias entre as datas de início de sintomas e da coleta da amostra.

FIGURA 3 – Fluxograma para confirmar ou descartar casos suspeitos de doença de Chagas aguda (DCA), segundo critério laboratorial



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

[a] A confirmação pelo critério sorológico deve ser avaliada criteriosamente levando em consideração o intervalo entre as datas de início de sintomas e a coleta da amostra de sangue, além de evidências clínicas e epidemiológicas.

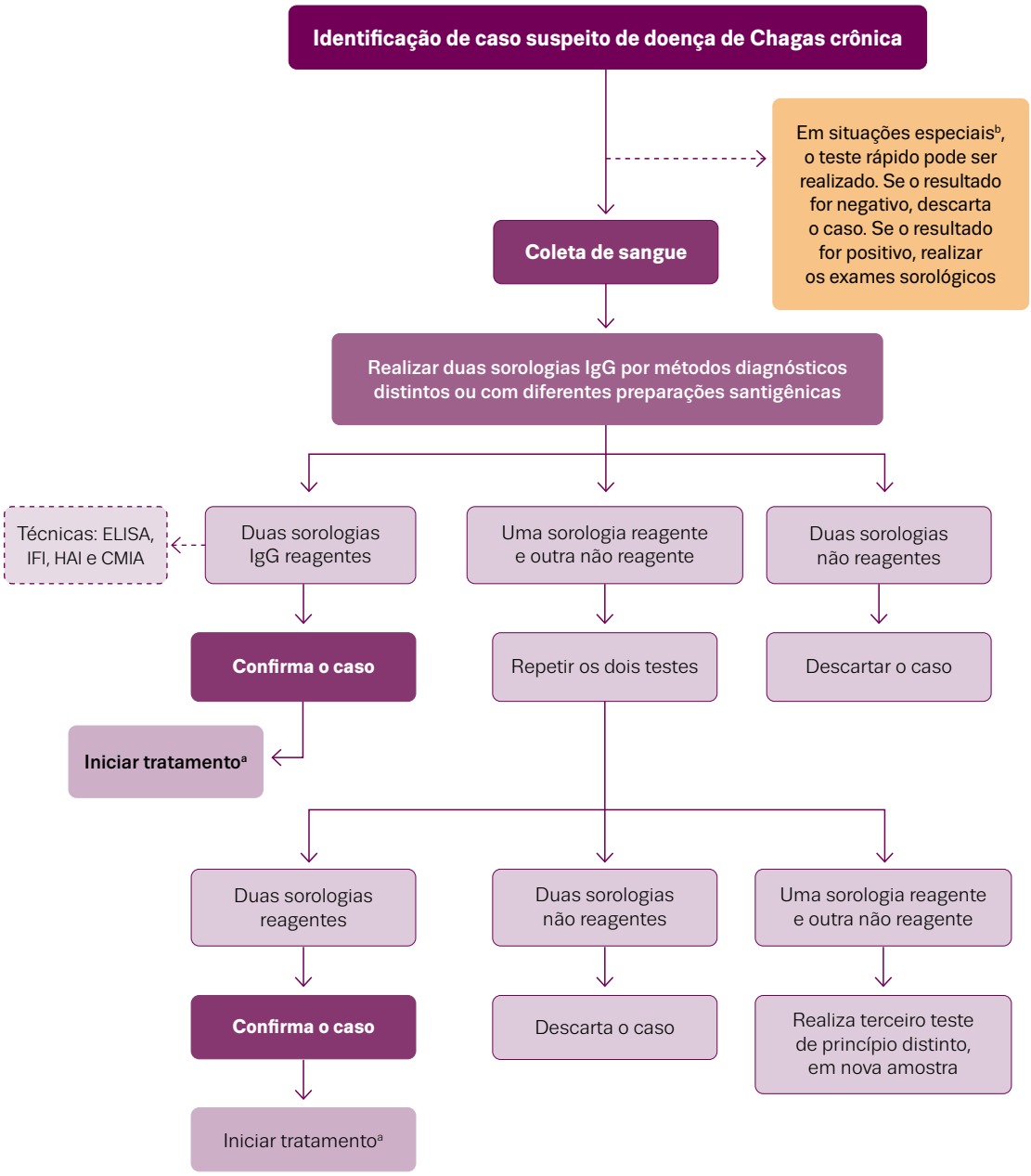
[b] Na detecção de IgM: descartar o caso somente após a avaliação da sorologia por IgG. Considerar sororreagente para IgM o título ≥1:40, e para IgG ≥1:80. Atentar que para IgM, recomenda-se o método de IFI, realizado pelo Laboratório de Referência Nacional (LRN), ou por Lacen habilitado pelo LRN

[c] Exemplo de reagente com duas ou mais diluições: primeira amostra com valor de títulos 1:80, e segunda amostra com valor de títulos 1:320.

FASE CRÔNICA

Nessa fase, o diagnóstico é essencialmente sorológico e deve ser realizado utilizando-se um teste com elevada sensibilidade em conjunto com outro de alta especificidade: HAI, IFI, ELISA e quimioluminescência. A confirmação laboratorial de um caso de DCC ocorre quando há positividade em dois testes sorológicos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas. Devido à parasitemia pouco evidente nessa fase, os métodos parasitológicos convencionais têm baixa sensibilidade. Os métodos parasitológicos indiretos (hemocultura e xenodiagnóstico) podem ser usados em situações específicas, tais como em caso de resultados sorológicos inconclusivos ou para verificação de efeito terapêutico de fármacos tripanocidas (Brasil, 2018a).

FIGURA 4 – Fluxograma para confirmar ou descartar casos suspeitos de doença de Chagas crônica (DCC), segundo critério laboratorial



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

[a] O tratamento é indicado seguindo-se as recomendações do *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas* (Brasil, 2018a).

[b] Testes rápidos podem ser utilizados como triagem inicial em cenários sem uma rede laboratorial adequada, com difícil acesso aos serviços de saúde, e em gestantes com suspeita de DC durante o pré-natal ou em trabalho de parto.

Métodos parasitológicos indiretos

- **Xenodiagnóstico:** consiste na alimentação de ninfas do triatomíneo livre de infecção, com sangue do caso suspeito. Existem duas formas: natural ou direto (o vetor pica diretamente o paciente), e artificial ou indireto (o vetor é alimentado com sangue da pessoa sob investigação por meio de membranas apropriadas). Recomenda-se apenas a técnica artificial, visto que esta tem sensibilidade semelhante à natural, é mais confortável às pessoas, evita reações alérgicas decorrentes da picada do triatomíneo, além de permitir a repetição do teste com maior facilidade.
- **Cultura para *T. cruzi*:** método que se baseia no cultivo de amostras clínicas (sangue, líquor, entre outras) em meio de cultura para identificação do *T. cruzi*.

Diagnóstico molecular

Reação em cadeia da polimerase (PCR): técnica de uso restrito e realizada por centros de pesquisa e LRN, ou Lacen com protocolo validado pelo LRN, devido à ausência de procedimentos operacionais padronizados. Dessa forma, a PCR não pode ser considerada um método de diagnóstico isolado para confirmação ou descarte de DCA ou DCC. Ressalta-se que a PCR tem potencial especialmente para: 1) avaliação da efetividade do tratamento antiparasitário; 2) identificação de casos em fase crônica e imunossupressão em risco para reativação; 3) diagnóstico de casos de transmissão materno-fetal (BrasiL, 2018a).

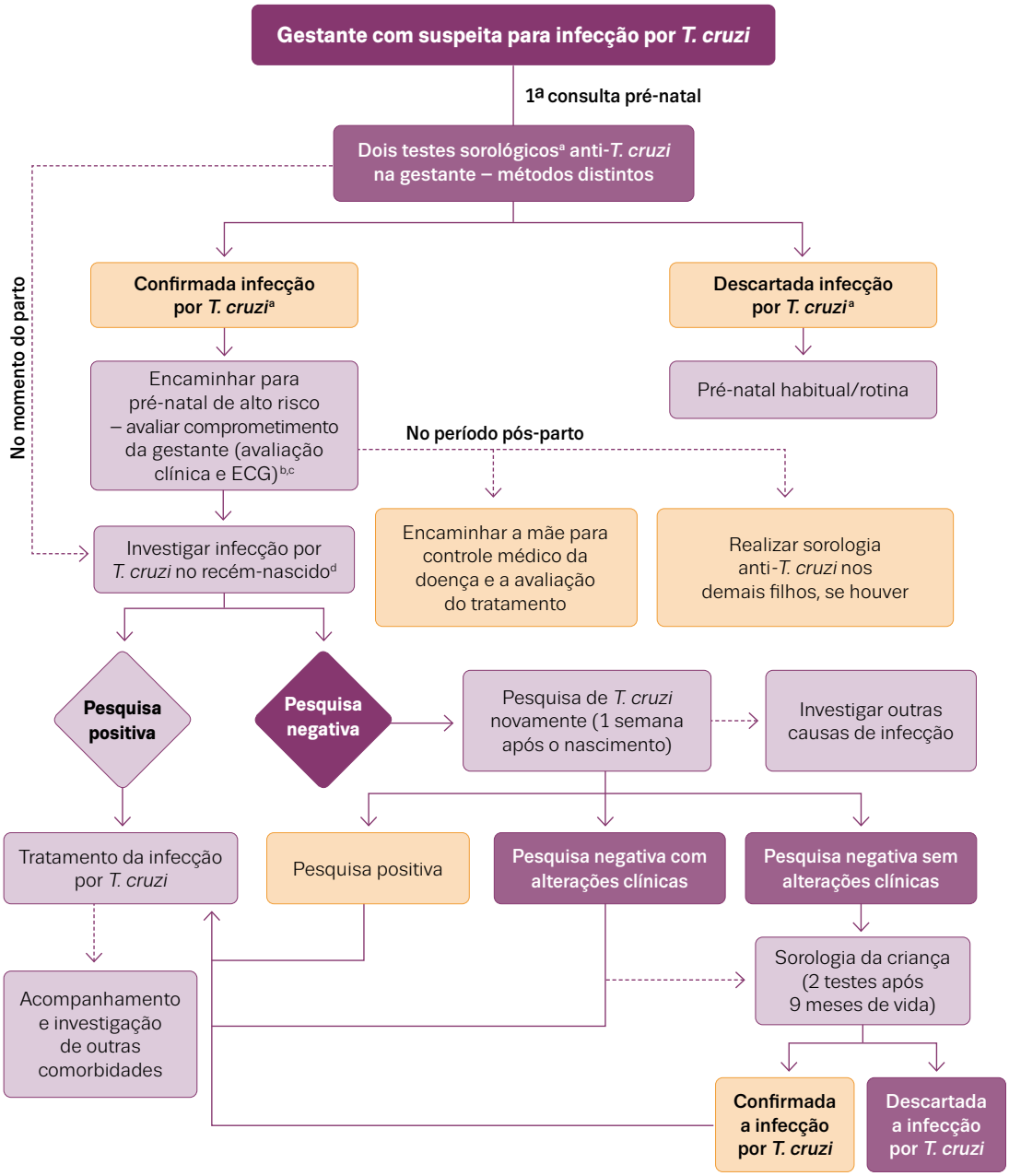
Deve-se atentar ao fato de que os métodos indiretos e moleculares podem ser positivos em ambas as fases da doença, avaliando-se criteriosamente os aspectos clínicos e epidemiológicos.

Diagnóstico em recém-nascidos

O exame parasitológico de recém-nascido de mãe sororreagente deve ser realizado prioritariamente nos 10 primeiros dias de vida. Em casos nos quais a mãe tiver diagnóstico de DCA ou com coinfecção *T. cruzi* e HIV, recomenda-se a pesquisa exaustiva do parasito no recém-nascido até 2 meses de vida (exames parasitológicos diretos, xenodiagnóstico indireto/artificial e hemocultura).

Os casos de recém-nascidos com exame parasitológico negativo e sem sintomatologia compatível com DCA devem ser acompanhados, com retorno aos 9 meses, a fim de realizar dois testes sorológicos para pesquisa de anticorpos *anti-T. cruzi* da classe IgG. Antes desse período, o resultado poderá sofrer interferência da imunidade passiva (anticorpos maternos). Se ambas as sorologias forem negativas, descarta-se a possibilidade de transmissão vertical; caso haja discordância entre os resultados dos testes, um terceiro teste de princípio diferente deve ser realizado, tal como é preconizado para o diagnóstico da fase crônica (Dias *et al.,* 2016). A Figura 5 esquematiza o fluxograma para abordagem da gestante com alto risco para infecção por *T. cruzi*.

FIGURA 5 – Fluxograma para abordagem da gestante com suspeita para infecção por *T. cruzi*



Fonte: adaptado de Dias *et al.*, 2016.

[a] Gestantes com suspeita de fase aguda (DCA) devem realizar exames parasitológicos simultaneamente aos sorológicos (ver seção referente ao diagnóstico laboratorial).

[b] Caso os resultados dos exames complementares não evidenciem alterações, o pré-natal pode ser realizado dentro da rotina de Unidade Básica de Saúde (UBS) (Atenção Primária à Saúde). Após avaliação da gestante, pacientes com alguma comorbidade ou que apresentem a forma aguda da doença de Chagas devem realizar o pré-natal em unidade de referência para gestação de alto risco.

[c] Avaliação do feto por meio de ultrassonografia obstétrica, devendo-se buscar sinais de crescimento intrauterino restrito e outros sinais comuns ao grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes).

[d] Testes parasitológicos estão recomendados nos primeiros dias de vida da criança.

REATIVAÇÃO

Casos de reativação da doença de Chagas ocorrem em situações de imunodepressão e/ou imunossupressão, com a identificação do parasito no sangue periférico, líquor ou outros líquidos corporais. Assim, podem ser empregados métodos parasitológicos diretos para o diagnóstico. A negatividade dos testes parasitológicos não exclui a possibilidade de reativação da doença. As reações sorológicas podem não apresentar reprodutibilidade nesses casos, justamente em função da resposta imune comprometida (Dias *et al.,* 2016). Ressalta-se que, com a revisão da definição de caso para a vigilância epidemiológica de aids no Brasil, a partir de janeiro de 2004, em todo o território nacional, a reativação da doença de Chagas (miocardite e/ou meningoencefalite) passou a ser reconhecida oficialmente na lista de doenças indicativas de aids para o SUS, tendo em vista as evidências clínicas e epidemiológicas da reativação dessa condição em pacientes com aids (Brasil, 2003).

EXAMES COMPLEMENTARES GERAIS

Para a verificação do estado geral das pessoas com DCA, sugere-se a seguinte relação de exames laboratoriais complementares (Brasil, 2008):

- Hemograma completo com plaquetas.
- Urinálise (EAS).
- Provas de função hepática.
- Radiografia de tórax.
- Eletrocardiografia convencional.
- Provas de coagulação (TTPA).
- Endoscopia digestiva alta.
- Ecodopplercardiografia.
- Exame do líquor.

Por sua vez, para as pessoas na fase crônica, recomendam-se para avaliação inicial (Dias *et al.,* 2016):

- Eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax. Pessoas na forma crônica indeterminada deverão realizar ECG convencional uma vez por ano.
- Em caso de ECG com alterações cardíacas: ecocardiograma e, se possível, Holter.
- Em casos suspeitos de megacólon e/ou megaesôfago: enema opaco e radiografia contrastada do esôfago, respectivamente.

Ressalta-se que exames adicionais ou modificações na rotina de exames poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para a fase aguda, devem ser consideradas doenças como leishmaniose visceral, malária, dengue, febre tifóide, toxoplasmose, mononucleose infecciosa, esquistossomose aguda, infecção por coxsakievírus, sepse e doenças autoimunes. Também poderão ser consideradas doenças que podem cursar com eventos íctero-hemorrágicos, como leptospirose, dengue, febre amarela e outras arboviroses, meningococcemia, sepse, hepatites virais, febre purpúrica brasileira, hantaviroses e rickettsioses (Brasil, 2008).

Ressalta-se a necessidade de maior atenção ao diagnóstico diferencial da DCC na forma gastrointestinal. Outras condições, como acalasia primária idiopática, amiloidose, sarcoidose, neurofibromatose, gastrenterite eosinofílica, coinfecção por *Helicobacter pylori*, refluxo e tumores, devem ser consideradas conforme a síndrome clínica manifesta. Em caso de constipação, esta pode estar relacionada à malignidade, aos distúrbios metabólicos, à amiloidose e à esclerose sistêmica (Brasil, 2018a).

TRATAMENTO

TRATAMENTO ESPECÍFICO

O benznidazol é o fármaco de primeira escolha e está incluído no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, conforme consta na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2022* (Brasil, 2022a). O nifurtimox pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ou que não respondam ao tratamento com benznidazol.

O tratamento etiológico tem como objetivos prevenir lesões orgânicas ou a evolução delas, diminuir a possibilidade de transmissão por *T. cruzi*, com possibilidade de cura, dependendo da faixa etária e da fase clínica da doença (Brasil, 2018a).

É indicado para todos os casos em fase aguda e de reativação da doença. Para as pessoas na fase crônica, a indicação do tratamento depende da forma clínica e deve ser avaliada caso a caso, tendo maior benefício naqueles na forma indeterminada, especialmente crianças, adolescentes e adultos com até 50 anos de idade (Brasil, 2018a).

Os esquemas terapêuticos referentes ao benznidazol, assim como a indicação em situações especiais, como gravidez e imunossupressão, e do nifurtimox como terapia alternativa, encontram-se no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas* (Brasil, 2018a). Em casos de acidentes laboratoriais, deve-se realizar profilaxia primária, conforme *II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas* (Dias *et al.,* 2016).

O tratamento dos casos leves, sem complicações, e das formas indeterminadas pode ser feito em Unidades Básicas de Saúde, por médico generalista que conheça as particularidades do medicamento e da doença de Chagas, sendo referenciados para unidades de saúde de maior complexidade os casos que apresentam complicações, como cardiopatia aguda grave, sangramento digestivo, intolerância ou reações adversas ao benznidazol (dermopatia grave, neuropatia, lesões em mucosa, hipoplasia medular) (Brasil, 2018a).

A distribuição do benznidazol e nifurtimox é feita mediante pautas trimestrais de envio às Secretarias Estaduais de Saúde (SES). As SES, a partir da Assistência Farmacêutica estadual junto à vigilância, estabelecem o fluxo de envio às unidades de saúde e dispensação em cada território.

TRATAMENTO DE SUPORTE

O afastamento das atividades profissionais, escolares ou desportivas, bem como a recomendação de dieta específica, fica a critério médico, com especial atenção aos casos com comprometimento cardíaco para os quais as restrições hídricas e sódica estarão indicadas. O uso de bebidas alcoólicas é proibido durante o tratamento, pelo efeito antabuse proporcionado pela interação do álcool com o benznidazol. A internação hospitalar é indicada em casos de maior comprometimento geral, cardiopatia de moderada a grave, quadros hemorrágicos e meningoencefalite (Brasil, 2008).

CRITÉRIOS DE CURA

Não existem critérios clínicos que possibilitem definir com exatidão a cura de pacientes com DC. Conforme o critério sorológico, a cura é a negativação sorológica. Em casos agudos, recomenda-se realizar exames sorológicos convencionais (IgG) anualmente, por cinco anos, devendo-se encerrar a pesquisa quando dois exames sucessivos forem não reagentes (Dias *et al*., 2016). Não se recomenda, como rotina, a realização de sorologia para monitoramento de cura em pessoas na fase crônica da DC (Brasil, 2018a).

O controle clínico evolutivo de alterações cardíacas e digestivas é recomendado para orientação ao paciente sobre a evolução de sua doença. Recomendações quanto ao acompanhamento dos casos crônicos encontram-se no *II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas* (Dias *et al*., 2016) e no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Chagas* (Brasil, 2018a).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Proceder à investigação epidemiológica oportuna de todos os casos agudos, visando identificar a forma de transmissão e, consequentemente, adotar medidas adequadas de controle e prevenção.
- Monitorar a infecção por *T. cruzi* na população humana, com programas de rastreamento na atenção primária, inquéritos sorológicos periódicos e estatísticas das testagens de bancos de sangue.
- Monitorar o perfil de morbimortalidade, ressaltando-se a relevância da investigação de DCC e de óbitos em geral relacionados à DC.
- Manter eliminada a transmissão vetorial por *T. infestans* e sob controle as outras espécies importantes na transmissão humana da doença.
- Incorporar ações de vigilância sanitária, ambiental, de vetores e reservatórios de forma integrada com as ações de vigilância epidemiológica, em uma perspectiva de Saúde Única (*One Health*).

DEFINIÇÃO DE CASO

Caso suspeito de DCA

- Recém-nascido de mãe infectada em qualquer fase da doença (DCA ou DCC).
- Indivíduo que apresente sinal de Romaña ou chagoma de inoculação, e tenha tido contato direto com triatomíneo ou suas excretas.
- Indivíduo que teve contato com culturas de *T. cruzi*, exposição às fezes de triatomíneos ou sangue (de casos humanos ou de animais) contendo formas infectantes do parasito, em acidente laboratorial.
- Indivíduo que apresente febre persistente (por mais de sete dias), podendo também apresentar uma ou mais das seguintes manifestações clínicas: edema de face ou de membros; exantema; adenomegalia; hepatomegalia; esplenomegalia; cardiopatia aguda (taquicardia,

sinais de insuficiência cardíaca); manifestações hemorrágicas; icterícia; associada(s) a algum destes fatores epidemiológicos:

- tenha tido contato direto com triatomíneo (relato ou indício de picada ou o encontro do vetor no local de dormitório) ou suas excretas;
- tenha recebido sangue/hemocomponentes ou transplante de tecidos/órgãos contaminados por *T. cruzi* em até 120 dias antes do início dos sintomas;
- tenha ingerido alimento suspeito contaminado pelo *T. cruzi* (alimentos *in natura* sem manipulação e processamento adequados), especialmente frutos (exemplos: açaí, bacaba, cana-de-açúcar), ou ingerido carne crua ou mal cozida de caça.

- Indivíduo assintomático que:
  - tenha ingerido alimento suspeito contaminado por *T. cruzi* em surto recente;
  - tenha tido contato direto com triatomíneo (relato ou indício de picada ou o encontro do vetor no local de dormitório) ou suas excretas em até quatro meses anteriores ao início da investigação no SUS.

Caso suspeito de DCC

Para a fase crônica, devem ser considerados os seguintes fatores epidemiológicos associados a maior risco de ter a infecção por *T. cruzi*, independentemente de quadro clínico sugestivo:

- Indivíduos que residiram ou residem em área com relato de presença de vetor transmissor da doença de Chagas ou ainda com reservatórios animais (silvestres ou domésticos) com registro de infecção por *T. cruzi*
- Indivíduos que residiram ou residem em habitações onde possa ter ocorrido o convívio com vetor transmissor (principalmente casas de estuque, taipa sem reboco, sapê, pau a pique, de madeira e suspensas em rios nos cenários ribeirinhos da Amazônia, entre outros modos de construção que permitam a colonização por triatomíneos e/ou sua aproximação por fatores físicos diversos).
- Indivíduos residentes em (ou procedentes de) áreas com registro de transmissão ativa e com histórico epidemiológico sugestivo da ocorrência da transmissão da doença, como consumo frequente de frutos in natura ou carne de caça no contexto da região amazônica.
- Indivíduos que realizaram transfusão sanguínea antes de 1992.
- Indivíduos com parentes ou pessoas do convívio que tenham diagnóstico de Chagas, em especial, mães e/ou irmão(s) com infecção comprovada por *T. cruzi*.

Recomenda-se o rastreamento para identificar a doença em indivíduos assintomáticos, a ser estruturado a partir da atenção primária em municípios prioritários, por meio de programas organizados. Além disso, o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos* (BRASIL, 2018b) recomenda a realização de sorologia para DC em toda pessoa infectada pelo HIV e com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi*.

Recomendações de rastreamento:

- Indivíduos com fatores de risco.
- Gestantes sem sorologia prévia, com fatores de risco.

Caso confirmado de DCA

Critério laboratorial

Caso suspeito, descartada a possibilidade de ser caso crônico ou reativação, apresentando os seguintes exames laboratoriais:

- parasitológico: *T. cruzi* circulante no sangue periférico identificado por meio de exame parasitológico; ou
- sorológico: indivíduo com sorologia reagente com anticorpos da classe IgM anti-*T. cruzi* por IFI; ou sorologia reagente com anticorpos da classe IgG anti-*T. cruzi* por IFI, com alteração na concentração de IgG de pelo menos duas diluições em um intervalo mínimo de 15 dias em amostras preferencialmente pareadas; ou soroconversão por qualquer um dos métodos (ELISA, HAI ou IFI); ou
- PCR: apenas se realizado pelo LRN ou por centros de pesquisa ou Lacen com protocolo validado pelo LRN.

Caso confirmado de DC por transmissão vertical: recém-nascido cuja mãe tenha exame parasitológico positivo ou sorológico reagente para *T. cruzi* e que apresente:

- exame parasitológico positivo ou PCR detectável a partir do nascimento; ou
- exame sorológico reagente a partir do nono mês de nascimento (antes disso, os anticorpos maternos ainda podem estar presentes na criança) e sem evidência de infecção por outras formas de exposição ao *T. cruzi*.

Para fins de vigilância e notificação, considera-se caso de transmissão vertical em fase aguda a criança de até 3 anos de idade, descartadas as outras prováveis formas de transmissão. Após essa idade, o caso deverá ser notificado como crônico.

O detalhamento dos exames laboratoriais encontra-se no tópico sobre diagnóstico deste capítulo.

Com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde na interpretação de exames laboratoriais, geralmente disponibilizados na rede do SUS, na confirmação de casos de DCA, foi criada uma ferramenta no Excel para servir de guia, especialmente para fins epidemiológicos nas situações mais recorrentes e para apoio assistencial, enquanto o apoio de equipe especializada não for recebido. Essa ferramenta está disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas.

Critério clínico-epidemiológico

Os casos de DCA devem ser confirmados sempre por meio de diagnóstico laboratorial. Apenas em situações eventuais, pode-se adotar critério clínico-epidemiológico para casos suspeitos que atendam as três condições elencadas a seguir, mas apenas se estas estiverem presentes simultaneamente:

1. Ter vínculo epidemiológico com casos confirmados de DCA por critério laboratorial durante surto por transmissão oral, ou contato direto com triatomíneo infectado ou com as fezes deste.
2. Ter clínica compatível, principalmente febre.
3. Ter pelo menos uma sorologia IgG reagente, mesmo na ausência de soroconversão ou aumento de diluição.

É importante ressaltar que a possibilidade de resposta imunológia reduzida, como nos casos de imunosuprimidos, a sorologia para DC pode apresentar-se como não reagente.

Em casos de recém-nascidos de mães comprovadamente infectadas por *T. cruzi*, com parasitológico negativo, pode-se confirmar quando elas apresentarem clínica compatível com DC.

Além disso, pode-se adotar esse critério em casos de óbitos relacionados à miocardiopatia aguda com evidência epidemiológica de transmissão por qualquer via e sem oportunidade de diagnóstico laboratorial.

Reserva-se o critério epidemiológico apenas para subsidiar o tratamento empírico em pacientes hospitalizados. Deve-se insistir na realização de exames sorológicos para a confirmação dos casos e, se resultarem continuamente negativos, é recomendável suspender o tratamento específico.

Caso confirmado de DCC

Os casos de DCC podem ser confirmados considerando-se o indivíduo sem suspeita clínico-epidemiológica de fase aguda e com presença de um dos seguintes exames:

- Sorologia anti-*T. cruzi* (IgG) reagente por dois métodos baseados em princípios distintos (ELISA, HAI, IFI ou CMIA).
- Xenodiagnóstico indireto positivo para *T. cruzi*.
- Hemocultura positiva para *T. cruzi* em amostras de sangue e líquor, ou diagnóstico *post mortem*.
- PCR: apenas se realizado pelo LRN ou por centros de pesquisa e Lacen com protocolo validado pelo LRN.

Casos crônicos não são confirmados por critério clínico epidemiológico, apenas laboratorial, com exceção de óbitos investigados pela vigilância sem oportunidade da coleta laboratorial.

Para confirmação de reativação, considera-se o indivíduo com diagnóstico prévio de fase crônica, com presença do parasito em exame direto no sangue ou secreções biológicas, associado à meningoencefalite e/ou à miocardite aguda.

Recomenda-se que seja realizada investigação de óbitos com menção de doença de Chagas (como causa básica ou associada), visando identificar as condições individuais e de acesso aos serviços de saúde dos casos que evoluíram para o óbito. Em territórios com alta vulnerabilidade para DCC, com alta mortalidade pela doença, é interessante considerar condições associadas à evolução da doença para investigação também da DC, a exemplo dos óbitos por insuficiência cardíaca congestiva.

Caso descartado

Caso suspeito, com resultado dos exames laboratoriais negativos ou não reagentes, ou que tiver outra doença diagnosticada. Em função da pouca expressão clínica apresentada em muitos casos na fase aguda e no longo e silencioso curso da enfermidade, o caso notificado como suspeito de fase aguda pode ser descartado como caso crônico ou por reativação da doença.

NOTIFICAÇÃO

A ocorrência de casos suspeitos de DCA requer imediata notificação para municípios e estados (até 24 horas após a suspeição). A notificação deve ser prontamente informada às autoridades de saúde por profissionais da área de assistência, vigilância e pelos laboratórios públicos e privados, via contato telefônico, fax, e-mail ou outras formas de comunicação. O registro da notificação deve ser feito por meio da Ficha de Investigação de Doença de Chagas Aguda do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Ressalta-se que os casos de transmissão vertical identificados até os 3 anos de idade também devem ser notificados como DCA. Além da inserção individual de caso suspeito de DCA no Sinan, os surtos por transmissão oral ocorridos pela doença também devem ser notificados, por meio da Ficha de Investigação de Surto (DTA) no Sinan.

No caso de recém-nascido de mãe infectada por *T. cruzi*, todos devem ser notificados como suspeitos de transmissão vertical. O encerramento automático no Sinan ocorre em 60 dias, mas, caso a criança exposta tenha parasitológico negativo e necessite de sorologia IgG aos 9 meses de idade, esta deverá ser notificada novamente no sistema após os exames sorológicos para inserção dos resultados e confirmação ou descarte do caso.

A Portaria n.º 1.061, de 18 de maio de 2020, incluiu a doença de Chagas crônica na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, e formulário disponível na plataforma do e-SUS Notifica (Quadro 1), e as orientações estão disponíveis em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas. Os casos na fase crônica deverão ser notificados apenas após confirmação do diagnóstico e perante a identificação do caso, está indicada a realização de investigação sorológica nos demais membros da família (pais, irmãos e filhos) e em outras pessoas que convivem ou conviveram com o caso identificado no mesmo contexto epidemiológico.

QUADRO 1 – Notificação de doença de Chagas

	NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL DE		PERIODICIDADE DE NOTIFICAÇÃO				SISTEMA
	CASO SUSPEITO	CASO CONFIRMADO	IMEDIATA (ATÉ 24 HORAS) PARA			SEMANAL	
			MS	SES	SMS		
Doença de Chagas Aguda (DCA)*	X	X		X	X		Sinan
Doença de Chagas Crônica (DCC)		X				X	e-SUS Notifica

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Nota: MS (Ministério da Saúde), SES (Secretaria Estadual de Saúde), SMS (Secretaria Municipal de Saúde).

*Além da notificação individual, os surtos por transmissão oral devem ser notificados por meio da Ficha de Investigação de Surto (DTA).

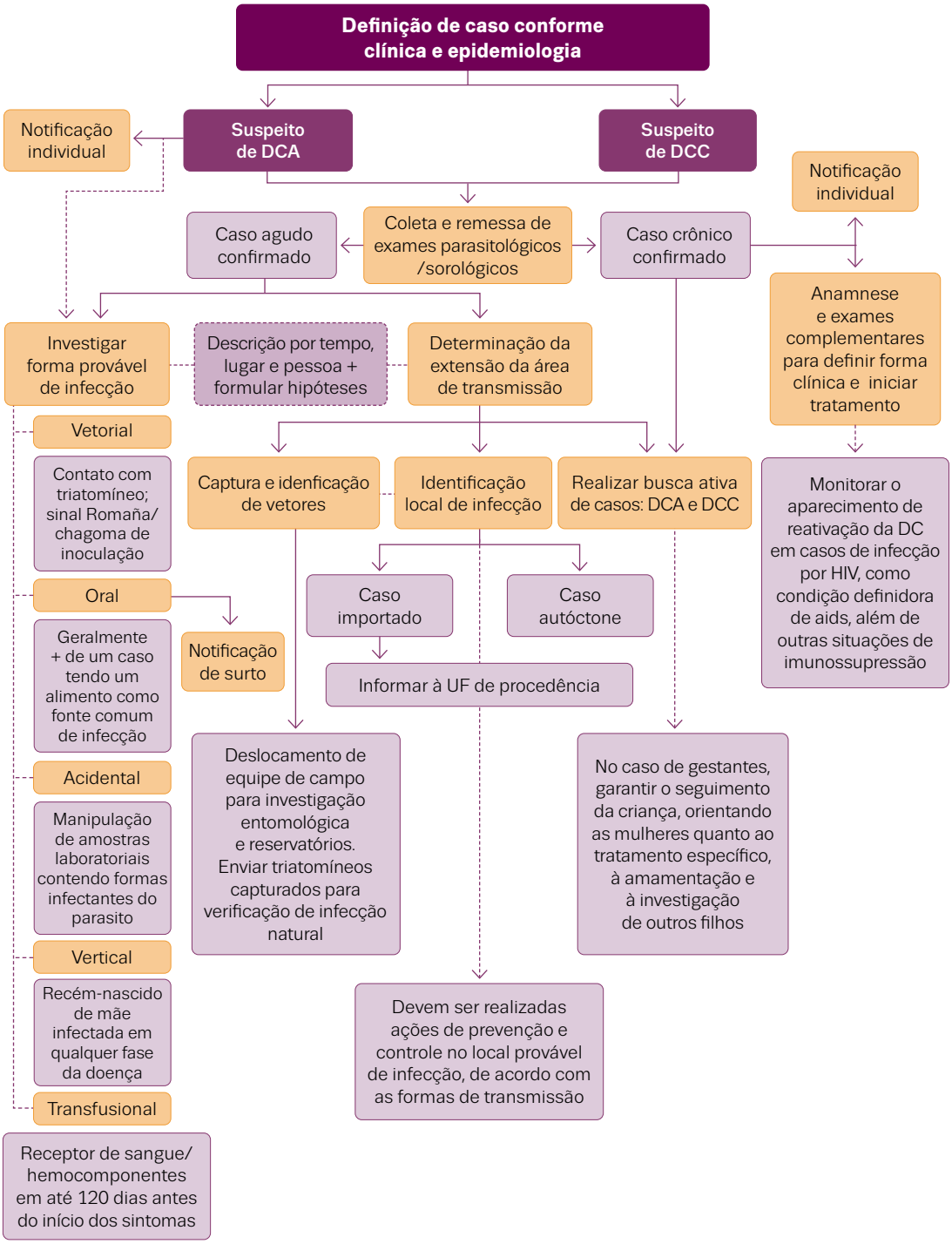
INVESTIGAÇÃO

Imediatamente após a notificação de caso suspeito de DCA, deve-se iniciar o processo de investigação epidemiológica. A finalidade é adotar medidas de controle oportunamente e prevenir a ocorrência de novos casos, assim como empreender diagnóstico e tratamento oportunos para os casos confirmados, prevenindo a progressão e aumentando a probabilidade de alcance da cura.

A investigação de casos suspeitos de DCC objetiva reduzir risco de transmissão vertical e transfusional/transplantes, além da vetorial (nos contextos aplicáveis), possibilitar a busca de casos entre familiares e definir estratégias a fim de prevenir futuras complicações, além de incapacidades potenciais na pessoa acometida. O **Boletim Especial de 2022** propõe um índice de vulnerabilidade para DCC com o objetivo de apontar áreas prioritárias para ações de rastreamento (Territorialização, 2022). Em linhas gerais, visa integrar as ações de atenção às de vigilância em saúde no SUS, ampliando o escopo de ações com foco no controle.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

FIGURA 6 – Fluxograma para investigação epidemiológica da doença de Chagas



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Nota: surto de DC: ocorrência de dois ou mais casos confirmados laboratorialmente, expostos à mesma fonte provável de infecção, em um mesmo período e em uma mesma área geográfica.

Identificação do caso

Preencher todos os campos da Ficha de Notificação e Investigação de Doença de Chagas Aguda, se o caso atender aos critérios de definição de caso suspeito de DCA, garantindo-se a qualidade e a completitude dos dados. Além das informações contidas na ficha, faz-se necessária a busca de outras informações complementares no processo de investigação, conforme descrito a seguir, para adequado encerramento do caso.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

As fontes de coleta de dados podem ser: entrevistas com o profissional de saúde que atendeu o caso; dados do prontuário; entrevistas com familiares e casos, quando possível; e pessoas identificadas na investigação como contato próximo do caso, salvaguardando-se aspectos éticos relativos ao sigilo de informações de saúde.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

Verificar se as informações se enquadram na definição de caso e se já foi coletado e encaminhado material para exame diagnóstico. A entrevista com os casos deve ser realizada por meio de questionário padronizado, para coleta de informações de identificação (nome, residência etc.), demográficas (sexo, idade, raça, ocupação), clínicas (data de início de sintomas, sinais e sintomas, hospitalização, evolução, comorbidades etc.) e epidemiológicas (outros familiares acometidos pela DC, presença de vetores no intra ou peridomicílio, atividades de trabalho ou lazer em área de mata, contato com vetores, receptor de sangue, hemocomponentes ou órgãos, ingestão de alimentos suspeitos, como carne de caça, polpa de frutas contaminadas com triatomíneos infectados ou com as fezes deste etc.).

Para identificação do tipo e da área de transmissão

- A transmissão vetorial tem maior possibilidade de ocorrer em casos isolados em um local onde há registro de ocorrência do vetor, seja por meio da vigilância ou de relato dos moradores. Geralmente, a transmissão ocorre no local onde a pessoa reside ou dorme eventualmente.
- A transmissão oral geralmente está associada a surtos, mas também pode ocorrer em casos isolados. Convém realizar um recordatório alimentar, para identificar a possibilidade de ingestão de algum alimento suspeito. Mediante a identificação de um alimento suspeito, deve-se identificar a procedência dele, bem como o local de preparação e de consumo. Geralmente, esses alimentos são preparados em locais com higiene precária, próximos a áreas de mata e sem telas de proteção nas janelas e portas, ou até mesmo em área aberta (embaixo de palmeiras, por exemplo).
- A transmissão vertical pode ser confirmada apenas se o caso suspeito for criança (até 3 anos de idade). Em pessoas adultas, não é possível garantir que essa tenha sido a forma de transmissão.
- A transmissão transfusional só pode ter ocorrido se a pessoa recebeu sangue ou algum outro hemocomponente em até 120 dias antes do início dos sintomas.

Devem ser realizadas ações no local provável de infecção, de acordo com as formas de transmissão a seguir delineadas:

- **Transmissão vetorial:** investigação entomológica e de reservatórios, associadas a ações de manejo ambiental.
- **Transmissão oral:** investigação entomológica, de reservatórios e inspeção sanitária (foco na cadeia produtiva com base nas boas práticas de manipulação dos alimentos).
- **Transmissão vertical:** exames laboratoriais na mãe e em familiares (incluindo todos os filhos);
- **Transfusional/transplante:** inspeção sanitária em serviços de hemoterapia e de transplante (hospitais ou hemocentros), comunicação e ação integrada com a hemovigilância (com articulações das vigilâncias epidemiológica e sanitária).
- **Transmissão por acidentes laboratoriais:** verificar utilização apropriada de equipamentos de proteção individual (EPIs), comunicação de acidente de trabalho (CAT) – vigilância à saúde do trabalhador (quando aplicável); adoção de protocolos pós-exposição.

Para determinação da extensão da área de transmissão

- **Busca ativa de caso humano:** após a identificação do possível local de transmissão, iniciar imediatamente busca ativa de outros casos humanos na localidade, tanto na fase aguda quanto na crônica:
  - pessoas que podem ter sido expostas a fonte(s) de infecção em um surto por transmissão oral;
  - investigação de familiares de pessoas identificadas em qualquer fase da doença;
  - solicitar sorologia dos habitantes das residências nas quais são encontrados triatomíneos intradomiciliares e/ou peridomiciliares positivos para *T. cruzi*.
- **Captura e identificação de vetores e reservatórios:** equipe treinada em pesquisa de vetores deve ser deslocada para a área de ocorrência para realizar investigação entomológica e de reservatórios. A pesquisa entomológica, representada pela busca ativa de triatomíneos, deve ser precedida sempre pelo levantamento geográfico, realizado por localidade e município. O método mais usual é a pesquisa técnica exaustiva realizada por um agente capacitado em todos os cômodos da unidade domiciliar, no intra e peridomicílio.
  - É importante assinalar que a busca ativa pode ser programada (anualmente), quando vinculada à vigilância ativa, a vigilância será realizada em áreas com indicadores entomológicos (infestação domiciliar, domiciliação e infecção natural) mais expressivos. A busca ativa pode ser iniciada também a partir do atendimento a uma notificação positiva, ou seja, quando há a entrega de triatomíneos nos postos de identificação de triatomíneos (PITs) pelos moradores da área. Essa situação caracteriza a vigilância passiva, realizada com participação direta da população. Os espécimes coletados devem ser enviados ao laboratório de entomologia capacitado para identificação taxonômica e verificação de infecção por *T. cruzi*. É recomendado, caso possível, o envio de espécimes para laboratórios de pesquisa para identificação de fonte alimentar.
  - Ressalta-se que as ações relacionadas ao tipo e à área de transmissão aplicam-se mais ao contexto de investigação de DCA. Em relação à DCC, pelo período provável de infecção no passado, tais ações teriam maior fundamento no caso de crianças/adolescentes (indicativo de infecção recente) ou se o caso suspeito ainda resida em condições de risco para transmissão.

Coleta e remessa de material para exames

Logo após a suspeita clínica de DC, é necessário coletar material de todos os casos suspeitos para o exame parasitológico e sorológico, de forma simultânea, para evitar perda da oportunidade da coleta. É da responsabilidade dos profissionais da vigilância epidemiológica, e/ou dos laboratórios centrais ou de referência, viabilizar, orientar ou mesmo proceder a essas coletas. Não se deve aguardar os resultados dos exames para o desencadeamento das medidas de controle e de outras atividades da investigação, embora sejam imprescindíveis para a confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações. Deve-se atentar para a interpretação dos resultados de sorologias, considerando-se as datas de coleta e de aparecimento dos sintomas, e a necessidade de amostras pareadas para exame sorológico. Além disso, ressalta-se a importância da persistência no exame parasitológico direto enquanto o caso em investigação apresentar febre.

Ademais, se houver dúvida sobre os resultados de laboratório (por exemplo, se são inconsistentes com os achados clínicos), as amostras já coletadas devem ser encaminhadas para nova testagem ou provas mais específicas em laboratório de referência.

Coleta e análise de dados

A partir da coleta das informações durante a investigação e da análise dos dados, é possível compreender a tendência no tempo, a extensão geográfica e a população afetada, bem como elencar hipóteses para infecção. No *Guia para Investigações de Surtos ou Epidemias*, detalham-se as análises descritivas por tempo, pessoa e lugar em uma investigação de surto (Brasil, 2018c).

No caso da DC por transmissão oral, é importante construir a curva epidêmica e calcular o período provável de exposição, considerando-se o período de incubação de 3 a 22 dias. Exemplo: se a primeira data de início dos sintomas for no dia 30 de dezembro e a última em 7 de janeiro, o período provável de exposição, tendo uma fonte comum (alimento de mesma origem), será entre 17 de dezembro a 27 de dezembro (retrocedem-se 3 dias do primeiro caso e 22 dias do último). Entretanto, é importante avaliar criteriosamente casos pertencentes ao surto, pois podem ocorrer diferenças pequenas entre as datas da provável exposição, de dois ou três dias, tendo em vista o longo período de incubação da doença, o que pode gerar viés de memória entre os expostos, podendo excluí-los do período de exposição calculado.

Recomenda-se avaliação de rotina da base de dados de casos notificados da doença, principalmente em relação aos indicadores de oportunidade de diagnóstico (intervalo entre a data de coleta de amostras e a data de início de sintomas) e de oportunidade de suspeição (intervalo entre a data de início de sintomas e a data de notificação), considerando-se, para ambos os indicadores, o intervalo oportuno menor ou igual a sete dias para fase aguda. Os números elevados verificados para esses indicadores demonstram fragilidades do sistema de vigilância, e podem ser considerados preditores do agravamento do quadro clínico e da evolução da enfermidade.

Uma das estratégias para melhorar a detecção de casos agudos é o envio de alerta às SES com os resultados positivos para outros hemoparasitos, a partir análise dos dados do Sivep/Malária (Nota Informativa n.º 22/2019 – informa às Secretarias Estaduais, do Distrito Federal e Municipais da Saúde sobre a Rede de Diagnóstico de Hemoparasitos e reforça as recomendações para a investigação de casos suspeitos de DCA identificados na investigação de casos suspeitos de malária).

Encerramento de caso

O caso de DCA deverá ser encerrado em até 60 dias da notificação. A classificação final do caso deverá obedecer aos critérios estabelecidos em "Definição de caso". No encerramento da investigação, devem ser informados o critério de confirmação, a forma provável de transmissão, a classificação final, a evolução do caso, a data do óbito (se houver) e a data do encerramento.

Relatório final

O relatório final deve abranger todas as etapas da investigação, o método, o resultado, a discussão, as recomendações e as limitações, com linguagem adequada ao público-alvo (gestores, técnicos de vigilância etc.), contendo minimamente:

- Descrição dos casos prováveis ou confirmados (principais informações das pessoas – idade e sexo; informações da provável fonte de infecção, temporalidade e localidade de infecção).
- Exames e resultados dos exames de cada caso confirmado ou provável (mesmo que sejam parciais, é importante colocar as datas de coleta e o tipo de exame a ser/que foi realizado).
- Descrição da investigação entomológica/ambiental: data da pesquisa; município; área (rural ou urbana); localidade(s); identificação e características de cada unidade domiciliar (UD) que foi trabalhada (número de cômodos, anexos – galinheiro/paiol/galpão/curral); encontro de triatomíneo, espécie(s) e local(is) do encontro.
- Ações realizadas (epidemiologia, entomologia e ambiental, sanitária, educação).
- Recomendações específicas da vigilância para controle e prevenção de novos casos.

Em caso de surtos de DC, o relatório deve ser enviado à equipe técnica de doença de Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) por e-mail (chagas@saude.gov.br).

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

A vigilância entomológica para DC deve ser implantada em todo o País, respaldada em dois pilares:

- Vigilância por participação da população no reconhecimento e na notificação de triatomíneos.
- Vigilância ativa: realizada por equipes de entomologia do município ou da unidade federada (UF), de forma programada, sem necessariamente estar baseada na prévia notificação pelo morador.

As estratégias adotadas devem ser adequadas à realidade de cada local, tendo em mente que a vigilância com participação da população é prioritária e está indicada para a maioria dos cenários pelo seu caráter estratégico. Para o êxito da vigilância passiva, é essencial o estabelecimento de uma rede de postos de identificação de triatomíneos (PITs), que são locais em que a população pode fazer a entrega de insetos suspeitos. Os PITs devem ser definidos de maneira estratégica, com o objetivo de facilitar o acesso e a participação da população. Nesse contexto, podem estar localizados em igreja, associação, residência, laboratório, Unidade Básica de Saúde, entre outros. Para a definição da rede de PITs, deve-se considerar a capacidade operacional da equipe de entomologia local para a visita aos PITs com uma periodicidade mínima de 15 dias.

O serviço de saúde envolvido deve proporcionar resposta rápida para 100% das notificações recebidas, mesmo naqueles casos em que o inseto encaminhado não seja um triatomíneo. A demora ou a ausência de retorno ao cidadão pode rapidamente desestimular as notificações e, assim, diminuir a sensibilidade desse tipo de vigilância. Todas as notificações positivas, ou seja, se o inseto

entregue pela população se tratar de um triatomíneo, a equipe de entomologia do município deve desencadear uma busca ativa no local onde este foi encontrado. Caso o inseto entregue não seja um triatomíneo, sugere-se que seja informado ao morador por meio de uma visita domiciliar ou um laudo laboratorial.

A vigilância ativa deve ser realizada obrigatoriamente nos municípios com focos residuais de *T. infestans* e naqueles com encontro de espécies com populações capazes de constituir frequentemente colônias domiciliares (intra e/ou peridomicílio).

Após a interrupção da transmissão vetorial por *T. infestans*, ampliou-se a importância da transmissão de DC por outros mecanismos, anteriormente considerados inusitados. A transmissão de *T. cruzi* tem sido registrada com frequência em áreas anteriormente indenes para transmissão da DC, como na região amazônica. Em várias regiões brasileiras, têm sido observadas alterações ambientais que favorecem a adaptação de vetores aos ambientes artificiais, estabelecendo novos espaços para o aparecimento da doença (Almeida *et al*., 2000; Almeida; Lima; Costa, 2014).

Dessa forma, também se tem observado a domiciliação de espécies secundárias, mesmo que em escala muito inferior ao observado anteriormente ao controle de *T. infestans*. Por isso, é necessário manter em funcionamento a vigilância entomológica nos municípios, com o objetivo de identificar oportunamente situações que possam indicar risco de reintrodução de transmissão vetorial sustentada da DC.

Tanto a vigilância ativa como a passiva desencadeiam atividades de busca nos domicílios, sendo fundamental a pesquisa exaustiva no intra e no peridomicílio. É importante enfatizar que, no intradomicílio, devem ser investigados todos os cômodos, sempre se realizando a busca entomológica da esquerda para a direita, nas paredes internas e externas do domicílio. Por sua vez, no peridomicílio, devem ser vistoriados todos os anexos, seguindo-se a mesma metodologia preconizada para o intradomicílio.

Recomenda-se o controle de populações de triatomíneos por meio da utilização de inseticidas piretroides aplicados no intra e no peridomicílio apenas em situações específicas. A indicação de borrifação deve considerar a espécie triatomínica encontrada nas pesquisas entomológicas no intra e/ou no peridomicílio da unidade domiciliar, bem como seu comportamento e nível de domiciliação (Anexos A, B e C). No caso da indicação da borrifação, convém realizá-la nas paredes internas e externas do domicílio, além dos abrigos de animais ou anexos, quando tiverem superfícies de proteção (paredes) e cobertura superior (teto).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

O cuidado adequado das pessoas infectadas por *T. cruzi* é considerado uma ação estratégica essencial para o controle integral da DC, direcionada para seu objetivo final de controle como um problema de saúde pública. A prevenção da DC está intimamente relacionada à forma de transmissão. Para a transmissão vetorial, é imprescindível instituir práticas de manejo sustentável do ambiente, de higiene, e medidas corretivas em locais com infestação e melhoria nas condições de moradia. Assim, deve-se orientar a população para:

- Manter quintais limpos, evitando acúmulo de materiais, e manter criações de animais afastadas da residência.
- Não confeccionar coberturas para as casas com folhas de palmeira.

- Vedar frestas e rachaduras nas paredes e usar telas em portas e janelas.
- Adotar medidas de proteção individual, como o uso de repelentes e roupas de mangas longas durante a realização de atividades noturnas, bem como o uso de mosquiteiros ao dormir.

Quando o morador encontrar triatomíneos no domicílio:

- Não esmagar, apertar, bater ou danificar o inseto.
- Proteger a mão com luva ou saco plástico.
- Os insetos deverão ser acondicionados em recipientes plásticos, com tampa de rosca para evitar a fuga, preferencialmente vivos.
- Amostras coletadas em diferentes ambientes (quarto, sala, cozinha, anexo ou silvestre) deverão ser acondicionadas, separadamente, em frascos rotulados, com as seguintes informações: data, nome do responsável pela coleta, local de captura e endereço.

Em relação à transmissão oral, as principais medidas estão listadas a seguir (Opas, 2009):

- Intensificar ações de vigilância sanitária e inspeção, em todas as etapas da cadeia de produção de alimentos suscetíveis à contaminação, com especial atenção ao local de manipulação de alimentos.
- Instalar a fonte de iluminação distante dos equipamentos de processamento do alimento, para evitar a contaminação acidental por vetores atraídos pela luz.
- Estabelecer parcerias com setores de apoio ao segmento produtivo e comercial do alimento, com ações de capacitação e assessorias a estabelecimentos, manipuladores de alimentos, profissionais de informação, de educação e de comunicação. A orientação deve ser direcionada prioritariamente para a utilização de boas práticas, desde a coleta, o transporte, a manipulação, o armazenamento e a preparação para todo o alimento/fruto consumido in natura.
- Realizar ações de educação em saúde às populações que vivem em áreas afetadas ou sob risco. Nesse sentido, o agente de saúde é parceiro fundamental para a realização de ações de educação continuada. Materiais educativos contextualizados às realidades locais
- Resfriamento ou congelamento de alimentos não previnem a transmissão oral por *T. cruzi*, mas sim a cocção acima de 45ºC, a pasteurização e a liofilização. Os frutos devem ser lavados e desinfetados antes do preparo. No caso do açaí, é recomendável a aplicação de tratamento térmico, sendo a pasteurização para as agroindústrias e o branqueamento para os batedores artesanais.

  Nota: o branqueamento é um tratamento térmico comumente aplicado após a colheita, seleção e lavagem dos frutos, com o objetivo de inativar enzimas, fixar cor, remover gases dos tecidos, além de diminuir a carga microbiana. Essa operação consiste em mergulhar os frutos em água, à temperatura predeterminada, ou utilizar vapor fluente ou superaquecido (Opas, 2009).

Ressalta-se que esses alimentos não trazem um risco de caráter primário, e sim decorrente de práticas de higiene inadequadas na preparação e na conservação doméstica, artesanal ou eventualmente comercial. Essa afirmação é particularmente importante para não se estigmatizar o consumo de alimentos que são importantes fontes de calorias e nutrientes para a população que os consome, e fonte de trabalho e ingressos para a gastronomia típica regional e para o turismo de diversas áreas.

Na transmissão vertical, o que de certo modo é uma situação particular de prevenção secundária, a gestante deve adotar as medidas para prevenir a infecção por outras formas de transmissão. Em casos de gestante sabidamente infectada, é preciso instituir o tratamento ao recém-nascido/criança, imediatamente após a confirmação do diagnóstico, para aumentar a chance de cura. Além disso, o tratamento antiparasitário em mulheres em idade fértil representa uma estratégia que contribui para reduzir o risco de transmissão vertical (Fabbro *et al.*, 2014).

As ações estratégicas para a eliminação da DC congênita devem ter como foco os momentos do pré-natal, parto, puerpério e acompanhamento do binômio mãe-filho. Assim como a prevenção da transmissão vertical da sífilis, da infecção por HIV ou por hepatite B, o diagnóstico precoce da gestante no pré-natal, o tratamento oportuno (quando indicado), a definição da via mais segura de parto, a investigação laboratorial e clínica do recém-nascido com tratamento e vigilância de parceiros e outros filhos são ações estratégicas necessárias a serem realizadas pelos sistemas de saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil de forma integrada com a Atenção Primária à Saúde, que deve ser priorizada no SUS.

Deve ser dada especial atenção às gestantes com coinfecção *T. cruzi*-HIV e com suspeita de DCA quando a taxa de transmissão é muito mais elevada. Em casos de nutrizes com diagnóstico de DCA, não se deve oferecer amamentação no peito, em virtude da elevada parasitemia durante a fase aguda. No caso de coinfecção *T. cruzi*-HIV, o risco de parasitemia elevada deve também ser considerado e monitorado, sendo recomendado, ademais, não oferecer amamentação em função das indicações do Ministério da Saúde para nutrizes portadoras de infecção por HIV. Já em relação às nutrizes portadoras da fase crônica de DC, não se recomenda a suspensão da amamentação, exceto nos casos em que se verifica sangramento por fissura mamária, promovendo o contato do sangue materno infectado com a mucosa oral do lactente (Dias *et al.,* 2016).

A transmissão transfusional está controlada, devido às efetivas políticas de segurança do sangue (Moraes-Souza; Ferreira-Silva, 2011). Quando houver sinalização desse tipo de transmissão durante a investigação, é fundamental identificar e informar ao serviço de hemoterapia e hemovigilância a chance de possível liberação de sangue/hemocomponentes contaminados para rastreamento e localização de possíveis novos casos (Brasil, 2004).

Outro componente importante para prevenção da doença é a educação em saúde, fundamentada em três eixos: ações de comunicação em saúde, engajamento/mobilização social e educação permanente, que devem ser conduzidas sempre em consonância com as políticas vigentes. É fundamental a divulgação das informações sobre DC dirigidas à população em geral, e, em particular, aos formadores de opinião, aos profissionais de saúde e às pessoas acometidas pela doença (e às de sua convivência). Essas ações devem ser realizadas de forma integrada à mobilização social.

Os agentes comunitários de saúde têm papel fundamental na mobilização e na orientação à população e no envolvimento das UBS no processo de vigilância e controle da doença, integrando sua atuação à dos agentes de endemias. Devem ser apresentados mostruários com o ciclo de vida dos triatomíneos e exemplares das espécies predominantes no município, além de materiais educativos a serem utilizados durante as visitas pelos agentes. Deve ser estabelecido o fluxo para encaminhamento de insetos suspeitos, assim como as formas de preenchimento de fichas de notificação de insetos.

Assim, as equipes responsáveis pela Atenção Primária à Saúde no município devem realizar ações de educação, treinamentos, capacitações e atualizações dos profissionais das áreas de saúde e de educação para a implementação das ações de vigilância e de controle da DC.

É importante a atuação das Secretarias Municipais de Educação e de supervisores pedagógicos, a fim de serem estabelecidas estratégias para se trabalhar, na rede de ensino fundamental, com o tema DC entre escolares residentes em área rural, visando à disseminação da orientação aos pais quanto ao encaminhamento de insetos à unidade de serviço de saúde designada para o recebimento de insetos.

A implantação de linhas de cuidado para a DC no SUS deve ser considerada como uma das iniciativas estratégicas direcionadas para a potencialização de iniciativas e esforços de todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado, incluindo gestores municipais e estaduais, bem como os portadores da doença e a população. Visa primordialmente garantir acesso à saúde como, também, qualificar a atenção e o cuidado disponibilizados, respeitando-se os contextos dos diferentes territórios, com foco na integralidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. E. *et al*. Monitoring the domiciliary and peridomiciliary invasion process of Triatoma rubrovaria in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 6, p. 761-768, Dec. 2000.

ALMEIDA, C. E.; LIMA, M. M.; COSTA, J. Ecologia dos vetores. *In*: GALVÃO, C. (org.). **Vetores da doença de chagas no Brasil**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014. p. 210-235. (Série Zoologia: guias e manuais de identificação). Disponível em: https://static.scielo.org/scielobooks/mw58j/pdf/galvao-9788598203096.pdf. Acesso em: 23 maio 2021.

ARGOLO, A. M. *et al*. **Doença de Chagas e seu principais vetores no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Imperial, 2008. 68 p. cap. 6, p. 36-40. Disponível em: http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/08/09-Doen%C3%A7a-de-Chagas-e-seus-principais-vetores-no-Brasil.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília, DF: MS, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Doença de Chagas**: relatório de recomendação (PCDT). Brasília, DF: MS, 2018a. 145 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2022. Brasília, DF: MS, 2022a. 181 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/rename/20210367-rename-2022_final.pdf. Acesso em: 30 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: MS, 2018b. 412 p. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em: 24 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia para investigações de surtos ou epidemias**. Brasília, DF: MS, 2018c. 66 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_investigacao_surtos_epidemias.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília, DF: MS, 2003. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_definicao_AIDS_adultos_criancas.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle de Chagas. **Doença de Chagas Aguda**: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento: guia de consulta rápida para profissionais de saúde. Brasília, DF: MS, 2008. 32 p. Disponível em: https://revistas.ufg.br/iptsp/article/download/10738/7137. Acesso em: 12 set. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria. **Parasites - American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease)**. Biology. March 6, 2019. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html. Acesso em: 11 jan. 2021.

DIAS, J. C. P. *et al*. II Consenso brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. esp, p. 7-86, jun. 2016.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. (org.). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. 486 p. ISBN 85-85676-31-0. Disponível em: http://books.scielo.org/id/nf9bn. Acesso em: 23 maio 2021.

EL SALVADOR. Ministerio de Salud Pública e Asistencia Social, Dirección de Regulación. Dirección de la Vigilancia en la Salud. **Norma técnica de prevención y control de la enfermedad de Chagas**. San Salvador: Ministerio de Salud Pública, 2007. 58 p. Disponível em: https://www.paho.org/Spanish/ad/dpc/cd/dch-els-normas.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

FABBRO, D. L. *et al*. Trypanocide treatment of women infected with Trypanosoma cruzi and its effect on preventing congenital Chagas. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 11, p. e3312, 2014.

GALVÃO, C.; GURGEL-GONÇALVES, R. Vetores conhecidos no Brasil. *In*: GALVÃO, C. (org.). **Vetores da doença de chagas no Brasil**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014. cap. 8, p. 88-171.

JUBERG, J. *et al*. **Atlas iconográfico dos triatomíneos do Brasil (Vetores da doença de Chagas)**. 2. ed. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2015. Disponível em: http://www.fiocruz.br/ioc/media/atlas_triatomineos_edicao_2015.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

MARTINS-MELO F. R. *et al*. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 12, n. 6, p. e0006559, 2018.

MARTINS-MELO, F. R. *et al*. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 94, n. 2, p. 103-110, 2016.

MARTINS-MELO, F. R. *et al*. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 130, p. 167-174, 2014.

MORAES-SOUZA, H.; FERREIRA-SILVA, M. M. O controle da transmissão transfusional. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, 2011. Supl. 2.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA- VP/ OPAS/OMS, 2009. 57 p. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/50413. Acesso em: 8 fev. 2021.

PINTO, A. Y. N. *et al*. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia Brasileira: estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 6, p. 602-614, nov./dez. 2008.

PINTO, A. Y.; VALENTE, S. A.; VALENTE, V. C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiacinvolvement. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 6, p. 454-460, dez. 2004.

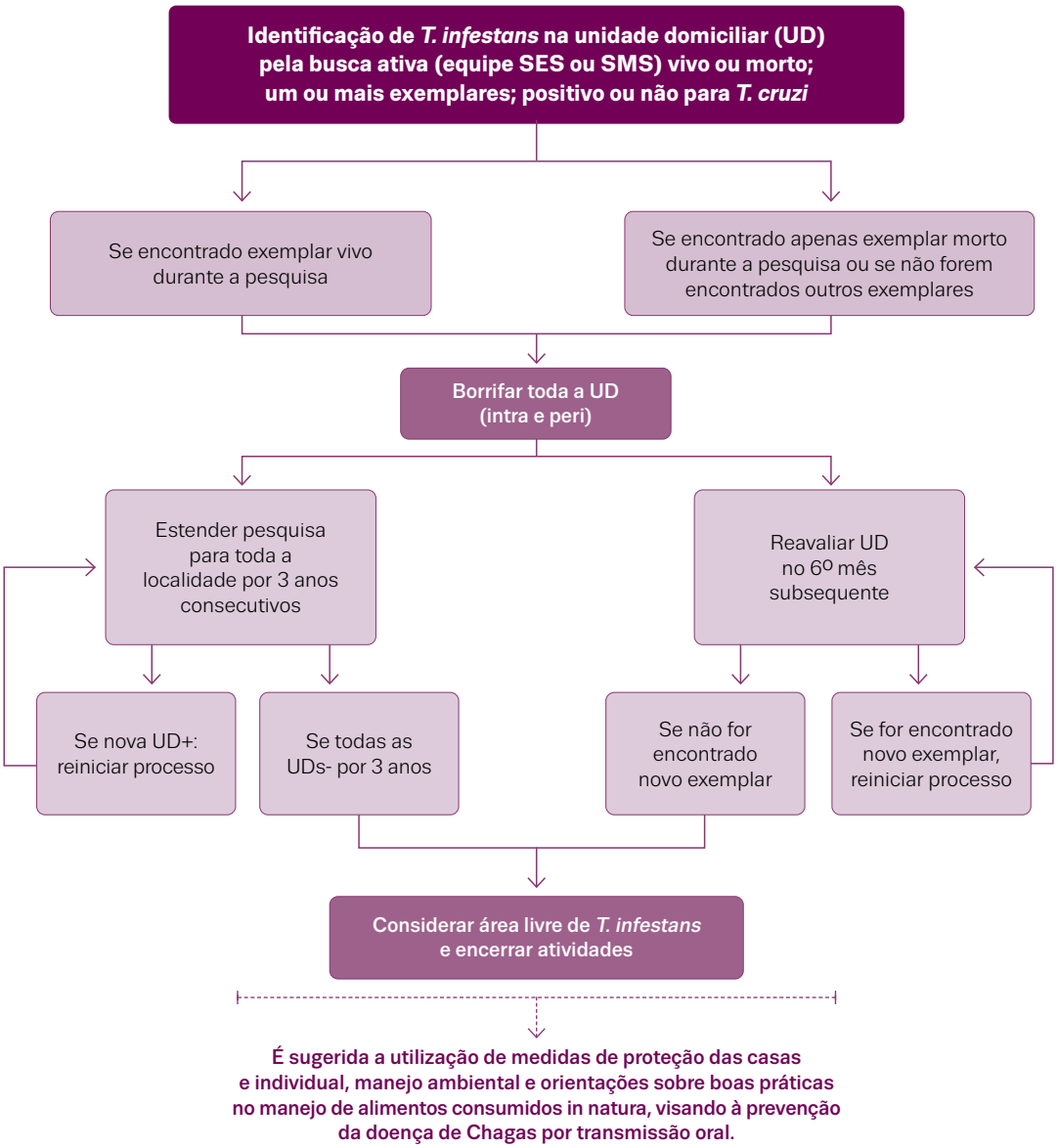
ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Reservatórios do Trypanosoma cruzi e sua relação com os vetores. *In*: GALVÃO, C. (org.). **Vetores da doença de chagas no Brasil**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014. p. 75-87. (Série Zoologia: guias e manuais de identificação). Disponível em: http://books.scielo.org/id/mw58j/pdf/galvao-9788598203096-07.pdf. Acesso em: 8 fev. 2021.

TERRITORIALIZAÇÃO e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, DF: MS, 14 abr. 2022. Número especial. 14 de abril Dia mundial de combate à doença de chagas. Disponível em: https://bit.ly/3xe3560. Acesso em: 12 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals**: a framework for monitoring and evaluating progress of the road map for neglected tropical diseases 2021-2030. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: https://apps.who.int/iris/rest/ bitstreams/1277958/retrieve. Acesso em: 8 ago. 2022.

ANEXO A

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO À BUSCA ATIVA POSITIVA PARA *TRIATOMA INFESTANS*

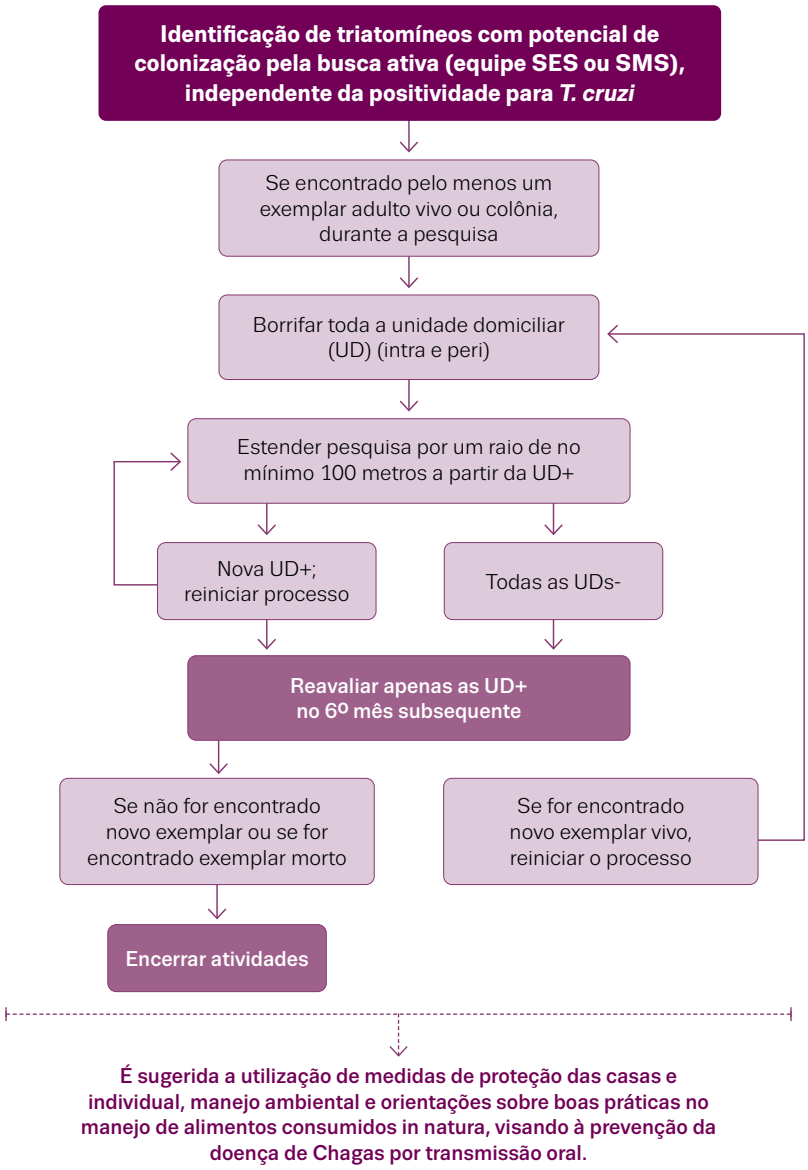


Fonte: DEDT/SVSA/MS.

ANEXO B

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO À BUSCA ATIVA POSITIVA PARA ESPÉCIES DE TRIATOMÍNEOS CAPTURADOS TANTO EM ECÓTOPOS SILVESTRES COMO ARTIFICIAIS, COM CONSTITUIÇÃO FREQUENTE DE COLÔNIAS DOMICILIARES

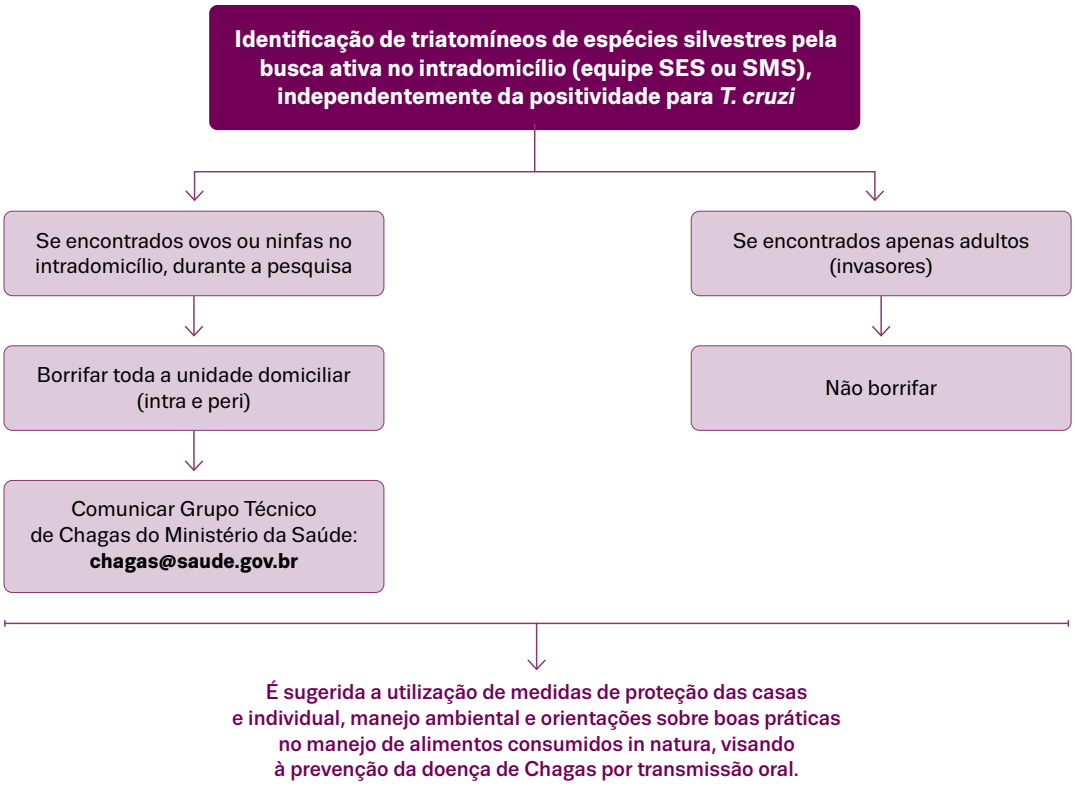
Espécies capturadas tanto em ecótopos silvestres como artificiais, com constituição frequente de colônias domiciliares: *Panstrongylus megistus, Triatoma brasiliensis, Triatoma maculata, Triatoma pseudomaculata, Triatoma rubrovaria, Triatoma sordida.*



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

ANEXO C
FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO À BUSCA ATIVA POSITIVA PARA ESPÉCIES DE TRIATOMÍNEOS CAPTURADAS EM DOMICÍLIOS, MAS AINDA PREDOMINANTEMENTE SILVESTRES

Espécies capturadas em domicílios, mas ainda predominantemente silvestres: *Triatoma tibiamaculata, Triatoma vitticeps, Panstrongylus geniculatus, Panstrongylus lutzi, Rhodnius domesticus, Rhodnius nasutus, Rhodnius neglectus, Rhodnius pictipes, Rhodnius robustus*, e outras.



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

CID-10: B55.1

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoário, de transmissão vetorial, que acomete pele e mucosas.

AGENTE ETIOLÓGICO

Protozoário do gênero *Leishmania*. No Brasil, foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania* (Conceição-Silva; Alves, 2014; Brasil, 2017).

As três principais espécies são:

- *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*.
- *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis*.
- *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*.

RESERVATÓRIOS

Infecções por leishmanias que causam a leishmaniose tegumentar (LT) foram descritas em várias espécies de animais silvestres (roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres), sinantrópicos (roedores) e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos). Com relação a esses últimos, seu papel na manutenção do parasito no meio ambiente ainda não foi esclarecido.

Apesar de ocorrer infecção em animais domésticos, não há evidências científicas que comprovem o papel desses animais como reservatórios das espécies de leishmanias, sendo considerados hospedeiros acidentais da doença. A LT nesses animais pode apresentar-se como uma doença crônica, com manifestações semelhantes às da doença humana.

VETORES

Os vetores da LT são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia* (classificação Young & Duncan, 1994), conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros, dependendo da localização geográfica. No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LT são *Lutzomyia whitmani (Nyssomyia whitmani)*, *Lu. intermedia (Nyssomyia intermedia)*, *Lu. umbratilis (Nyssomyia umbratilis)*, *Lu. wellcomei (Psychocopygus wellcomei)*, *Lu. flaviscutellata (Bichromomyia flaviscutellata)* e *Lu. migonei (Migonemyia migonei)*.

MODO DE TRANSMISSÃO

Por meio da picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas. Não há transmissão de pessoa a pessoa.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

No ser humano, em média de dois a três meses, podendo apresentar períodos mais curtos (duas semanas) e mais longos (dois anos).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade à infecção é comumente observada em seres humanos, e em animais sinantrópicos e/ou silvestres. A infecção e a doença não conferem imunidade ao paciente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Classicamente, a doença manifesta-se sob duas formas: leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa, que podem apresentar diferentes manifestações clínicas. As lesões cutâneas podem ser únicas, múltiplas, disseminada ou difusa, conforme descrito no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

A úlcera típica da forma cutânea é geralmente indolor, com formato arredondado ou ovalado, com bordas bem delimitadas e elevadas, fundo avermelhado e granulações grosseiras (Saldanha *et al.*, 2017). Já a forma mucosa caracteriza-se pela presença de lesões destrutivas localizadas na mucosa, em geral nas vias aéreas superiores.

COMPLICAÇÕES

Na evolução da doença, podem surgir intercorrências que exijam cuidados, a saber:

- Infecção secundária das úlceras:
  - lesão em mucosa nasal, que pode levar à rinite purulenta e a complicações, como sinusite até broncopneumonia causada pela secreção aspirada da faringe. A complicação com broncopneumonia é a principal responsável por óbitos, nos casos de forma mucosa;
  - lesão extensa no centro da face, que pode levar à trombose de seio cavernoso.
- Eczema de contato ao redor da lesão devido à aplicação de medicamentos tópicos pode ser tratado com corticoides tópicos, associados ou não a antibióticos tópicos ou sistêmicos, no caso de infecção secundária.
- Lesões nasais, orais e da faringe podem causar sialorreia e dificuldade na deglutição, levando à desnutrição.
- Em lesões avançadas da laringe, pode haver perda da voz e obstrução da passagem do ar, causada pelo edema ou pela cicatriz retrátil, obrigando a realização de traqueostomia de urgência.
- Alterações vocais que persistem após a cura clínica em pacientes com a forma mucosa, mesmo na ausência de lesão na laringe, necessitando de reabilitação vocal.

- Perda auditiva sensorioneural bilateral de início precoce, que pode ser causada pelo tratamento com antimoniato de meglumina, na maioria das vezes irreversível e, a princípio, não dose-dependente, principalmente em mulheres, idosos e em indivíduos com perda auditiva prévia.
- Lesões conjuntivais podem levar a distorções da fenda ocular e, raramente, à perda do olho.
- Miíase pode surgir como complicação de úlceras.
- Meningite pode ser uma complicação da disseminação da infecção de uma úlcera da face para a base do crânio.

A infecção secundária das úlceras da leishmaniose é relativamente comum, sendo a responsável pelas queixas de dor no local das lesões.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

A apresentação clínica exibe polimorfismo, e o espectro de gravidade dos sinais e dos sintomas também é variável, embora exista certa relação entre as distintas apresentações clínicas e as diferentes espécies do parasito (Oliveira Neto *et al*., 1986; Saravia *et al*, 1989; Barral *et al*., 1991).

Na ocorrência de lesões sugestivas de leishmaniose, o diagnóstico presuntivo pode ser baseado em critérios clínicos e epidemiológicos. Entretanto, o diagnóstico clínico-epidemiológico deve ser complementado por métodos laboratoriais e, eventualmente, pela prova terapêutica. Tendo em vista o número de doenças que faz diagnóstico diferencial com a LT, nos casos em que o diagnóstico não for conclusivo pelos métodos anteriores, o paciente deverá ser investigado por outros métodos de diagnóstico (Marfurt *et al*., 2003; Brasil, 2006, 2017).

LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial deve seguir os fluxogramas descritos no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (2017), e constitui-se fundamentalmente pelos exames (Brasil, 2017):

- **Parasitológico:**
  - **demonstração direta do parasito, de acordo com os seguintes procedimentos:** escarificação da borda da lesão, biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina por aposição e punção aspirativa;
  - **isolamento em cultivo in vitro (meios de cultivo):** permite a posterior identificação da espécie de leishmania envolvida. Os fragmentos são obtidos geralmente por biópsia da borda da úlcera;
  - **isolamento in vivo (inoculações animais):** o material é obtido por biópsia ou raspado da lesão. Em função da complexidade e do alto custo, é um método pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos.

- **Molecular:**
  - reação em cadeia de polimerase (PCR): baseado na amplificação do DNA do parasito em diferentes tipos de amostras, é um método considerado de alta sensibilidade e especificidade.
- **Imunológico:** intradermorreação de Montenegro (IDRM).
- **Histopatológico:** o quadro histopatológico típico da LT é uma dermatite granulomatosa difusa ulcerada.

Recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico, antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora da habitual e/ou má resposta a tratamento anterior.

DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial com outras doenças sempre deve ser considerado, de acordo com a forma clínica e as características da lesão. Seguem os principais diagnósticos diferenciais, de acordo com a forma clínica:

- Forma cutânea localizada: tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidioidomicose cutânea, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, esporotricose, cromoblastomicose, piodermites e trauma local.
- Forma cutânea disseminada: criptococose cutânea e micobacteriose disseminada.
- Forma cutânea difusa: hanseníase virchowiana.
- Leishmaniose mucosa: paracoccidioidomicose, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomoftoromicose, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, entre outras.

Mais informações sobre o diagnóstico diferencial da leishmaniose tegumentar estão disponíveis no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017) e no *Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana – diagnóstico clínico e diferencial* (Brasil, 2006).

COINFECÇÃO *LEISHMANIA*-HIV

Nos pacientes com coinfecção *Leishmania*-HIV, o espectro de lesão tegumentar é variado. As lesões cutâneas variam de pápulas a úlceras, sendo únicas ou múltiplas; lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas, mas as úlceras são mais comuns (Brasil, 2015; Lindoso *et al*., 2016).

O diagnóstico da coinfecção *Leishmania*-HIV pode ter implicações na abordagem da leishmaniose quanto à indicação terapêutica, ao monitoramento de efeitos adversos, à resposta terapêutica e à ocorrência de recidivas. Portanto, deve-se oferecer a sorologia para HIV a todos os pacientes com LT, independentemente da idade, conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Ressalta-se a importância de obter o resultado da sorologia para HIV o mais rapidamente possível, para orientar a conduta clínica específica (Brasil, 2015, 2017).

Os protocolos de tratamento e outras recomendações mais detalhadas sobre a coinfecção *Leishmania*-HIV estão descritos no *Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV* (Brasil, 2015).

TRATAMENTO

O tratamento da LT deve ser indicado de acordo com a forma clínica, com o apoio do diagnóstico laboratorial e obedecendo aos critérios estabelecidos para cada situação. Para o início do tratamento, é necessária a confirmação do diagnóstico por critério clínico-laboratorial ou, quando este não for possível, por critério clínico-epidemiológico.

Inicialmente, deve-se checar o estado de saúde atual do paciente, avaliando as condições clínicas, com o objetivo de indicar a melhor terapêutica, levando-se em consideração as recomendações gerais e especiais para cada droga.

Em decorrência do perfil de toxicidade do medicamento a ser utilizado, deve ser realizada avaliação e a monitorização das funções renal, cardíaca e hepática.

O tratamento pode ser realizado em centros de nível de atendimento primário, secundário ou terciário, dependendo da condição clínica do paciente, do tratamento indicado e da gravidade do quadro da doença.

Na forma cutânea localizada, o tratamento pode ser feito de forma sistêmica com a administração parenteral ou intralesional do antimoniato de meglumina, conforme descrito no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017). Para as áreas onde há predomínio de *Leishmania guyanensis*, recomenda-se preferencialmente o uso de isetionato de pentamidina como medicamento de primeira escolha.

Na leishmaniose cutânea disseminada, o medicamento de primeira escolha é o antimoniato de meglumina, porém a resposta ao tratamento pode variar de acordo com a região de ocorrência. Na leishmaniose cutânea difusa, considerando tratar-se de uma forma clínica rara e grave, com difícil resposta terapêutica e cura clínica, o tratamento deve ser realizado nos centros de referência, sendo o isetionato de pentamidina o medicamento de primeira escolha.

Em 2020, foi incorporado ao SUS, para tratamento da leishmaniose tegumentar, a miltefosina, possibilitando o tratamento via oral das formas cutâneas da doença, principalmente daquelas causadas pela *Leishmania braziliensis*. Devido à insuficiência de evidências científicas, o uso no tratamento da forma mucosa deve se dar somente sob a orientação e o acompanhamento de especialista, preferencialmente em centros de referência. No tocante ao tratamento de pacientes que apresentam quadro de coinfecção *Leishmania*-HIV, a indicação do uso da miltefosina é recomendada apenas nos casos em que restar caracterizada falha terapêutica do tratamento-padrão (Brasil, 2020a).

Em razão do potencial de teratogênese, o uso da miltefosina por gestantes é proibido. Pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez somente devem usar a miltefosina após a exclusão da gravidez, por meio da realização de teste sensível para dosagem de beta-HCG e mediante a comprovação de uso de no mínimo dois métodos contraceptivos altamente eficazes, sendo um de barreira, por 30 dias antes do início do tratamento. O uso dos métodos contraceptivos deve ser mantido durante todo o tratamento e por até quatro meses após a conclusão ou a interrupção. Mais orientações sobre a miltefosina podem ser acessadas na **Nota Informativa n.º 13/2020-CGZV/Deidt/SVS/MS** (Brasil, 2020a).

O tratamento da leishmaniose mucosa deve ser realizado preferencialmente nos centros de referência com avaliação otorrinolaringológica, devendo ser indicado, como primeira escolha para pacientes acima de 12 anos, o antimoniato de meglumina associado à pentoxifilina, sempre que possível.

Quanto aos pacientes com idade superior a 50 anos de idade, aqueles com insuficiência renal, cardíaca ou hepática, transplantados renais ou gestantes, quando não for possível adiar o tratamento para após o parto, recomenda-se, como primeira escolha, anfotericina B lipossomal.

Os medicamentos recomendados para o tratamento da leishmaniose tegumentar estão disponíveis no âmbito do SUS, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, conforme consta na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020* (Brasil, 2020b). Informações mais detalhadas quanto às indicações para o tratamento, aos medicamentos e às técnicas disponíveis, aos esquemas terapêuticos, à via e à forma de administração podem ser consultadas no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

Deve-se ficar atento à evolução clínica do paciente, avaliando se houve cura, falha terapêutica ou recidiva, pois, nessas duas últimas situações, há necessidade de um segundo esquema de tratamento.

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico, para avaliação da resposta e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial. Recomenda-se o acompanhamento até a normalização dos exames laboratoriais que apontaram alterações durante o tratamento para avaliação de efeitos adversos.

Todo evento adverso e desvio de qualidade relacionados a medicamentos devem ser devidamente notificados às autoridades sanitárias competentes.

CRITÉRIOS DE CURA

O critério de cura é clínico, sendo indicado o acompanhamento regular por 12 meses, para verificação da resposta terapêutica e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida. Entretanto, para fins de encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), não é necessário aguardar o término do acompanhamento.

Na forma cutânea, o critério de cura é definido pela epitelização completa de todas as lesões e pelo desaparecimento de crosta, descamação, infiltração e eritema. Espera-se melhora progressiva, bem como que a epitelização completa ocorra em até 90 dias após a conclusão do primeiro esquema de tratamento e que os sinais de crosta, descamação, infiltração e eritema desapareçam até o 180º dia. As lesões completamente epitelizadas no 90º dia de acompanhamento, mas que apresentem crosta, descamação, infiltração ou eritema, devem ser observadas sem nova intervenção terapêutica até o 180º dia de acompanhamento, desde que haja evolução progressiva para a cura. Caso haja falta de epitelização completa até o 90º dia após o tratamento ou piora das lesões ou aparecimento de novas lesões a qualquer momento, depois do primeiro esquema, recomenda-se a aplicação do segundo esquema de tratamento.

Na forma mucosa, o critério de cura é definido pela regressão de todos os sinais e é comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do esquema terapêutico.

ACOMPANHAMENTO REGULAR

O paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico, para ser avaliada a cura clínica, com exceção dos pacientes coinfectados com o vírus HIV, que deverão ser acompanhados por seis meses. Uma vez curado, o paciente deverá ser acompanhado de dois em dois meses, até completar 12 meses após o tratamento.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

Objetivo geral

Reduzir a morbidade da LT, as deformidades e os óbitos em pacientes com a doença.

Objetivos específicos

- Realizar o diagnóstico e o tratamento adequados e oportunos dos casos humanos de LT.
- Manter um sistema de vigilância epidemiológica efetivo.
- Reduzir o contato dos hospedeiros suscetíveis com o vetor.
- Promover as ações de educação em saúde e de mobilização social.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

- **Leishmaniose cutânea:** indivíduo com presença de lesões de pele ulceradas, ou não, com três semanas ou mais de evolução, em paciente residente ou exposto a área de transmissão.
- **Leishmaniose mucosa:** indivíduo com presença de lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, em paciente residente ou exposto a área de transmissão.

Confirmado

- **Critério clínico-laboratorial de leishmaniose cutânea e/ou mucosa:** a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos critérios a seguir:
  - residência, procedência ou deslocamento em/de/para área com confirmação de transmissão e encontro do parasito nos exames parasitológicos diretos e/ou indiretos;
  - residência, procedência ou deslocamento em/de/para área com confirmação de transmissão e intradermorreação de Montenegro (IDRM) positiva;
  - residência, procedência ou deslocamento em/de/para área com confirmação de transmissão com outros métodos de diagnóstico positivo.
- **Critério clínico-epidemiológico de leishmaniose cutânea e/ou mucosa:** todo caso com suspeita clínica, sem acesso a métodos de diagnóstico laboratorial e com residência, procedência ou deslocamento em/de/para área com confirmação de transmissão. Nas formas mucosas, deve-se considerar a presença de cicatrizes cutâneas como critério complementar para confirmação do diagnóstico.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

NOTIFICAÇÃO

A LT é uma doença de notificação compulsória em que todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da ficha de investigação padronizada pelo Sinan. O registro é importante para o conhecimento, a investigação, bem como para a classificação epidemiológica (caso autóctone ou importado) e seus acompanhamentos.

Uma vez detectado um caso importado, após a investigação, ele deverá ser notificado no Sinan e ao serviço de saúde estadual ou municipal do local provável de infecção (LPI).

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O instrumento de coleta de dados é a ficha epidemiológica do Sinan, que contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os campos dessa ficha devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa ou ignorada. Outros itens e observações devem ser incluídos, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

A detecção de casos de LT pode ocorrer por meio de:

- Demanda espontânea às unidades de saúde.
- Busca ativa de casos em áreas de transmissão.
- Visitas domiciliares dos profissionais do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (Pacs) e Estratégia Saúde da Família (ESF).
- Encaminhamentos de suspeitos pela Rede Básica de Saúde.

Após a detecção do caso de LT, a investigação epidemiológica faz-se necessária, de modo geral, para:

- Conhecer as características epidemiológicas do caso (forma clínica, idade e sexo) e atividade econômica relacionada à transmissão.
- Identificar se o paciente é proveniente de área endêmica ou se é um novo foco de transmissão.
- Realizar busca ativa de casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente.
- Realizar, se necessário, a pesquisa entomológica para a definição das espécies de flebotomíneos envolvidos na transmissão.
- Avaliar o LPI para verificar a necessidade de adoção de medidas de controle químico.

CLASSIFICAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

A classificação epidemiológica dos municípios para LT tem como objetivo conhecer qualitativamente a magnitude e a incidência da doença, a fim de priorizar e orientar as ações de vigilância do Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (PV-LT). Para tanto, devem ser consideradas as definições a seguir:

- Municípios sem transmissão ou silenciosos: municípios sem registro de ocorrência de casos humanos autóctones de LT nos últimos três anos. Esses municípios são classificados de acordo com a vulnerabilidade e a receptividade.
- Municípios vulneráveis: municípios sem transmissão ou silenciosos com biomas favoráveis à presença do vetor: a) que são contíguos às áreas com transmissão; b) que sofreram modificações ambientais (desmatamento, assentamentos, planos de desenvolvimento etc.).
- Municípios não vulneráveis: municípios sem transmissão ou silenciosos que não preenchem os critérios de vulnerabilidade.
- Municípios receptivos: municípios vulneráveis ou não vulneráveis com registro da presença do vetor.
- Municípios não receptivos: municípios vulneráveis ou não vulneráveis sem o registro da presença do vetor. Para caracterizar um município como não receptivo, é necessário que tenha sido realizado o levantamento entomológico recente.
- Municípios com transmissão: municípios com histórico de registro de casos humanos autóctones de LT, contínuos ou não, nos últimos três anos.
- Ocorrência de surtos: presença de casos de LT em uma área sem transmissão/silenciosa ou aumento de casos em relação ao número esperado em áreas com transmissão.
- Ambiente silvestre não modificado: território com vegetação densa, sem intervenção humana prévia significativa no ambiente.
- Ambiente silvestre modificado: território com vegetação densa, que tenha sofrido intervenção humana prévia significativa no ambiente.
- Ambiente rural: território com vegetação de densidade média a baixa e baixa densidade populacional, usada para atividades agropecuárias, agroindustriais, extrativistas, entre outras.
- Ambiente periurbano: território com densidade populacional de baixa a média, localizado geralmente na periferia das cidades, porém sem alta densidade populacional, utilizado somente para atividades rurais de escala familiar.

Para a classificação epidemiológica dos municípios com transmissão, o PV-LT baseou-se na classificação adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Para tanto, criou-se um índice composto de leishmaniose tegumentar (ICLT), formado pelos seguintes indicadores: casos novos e taxa de incidência de casos. Com base no ICLT, os municípios com transmissão foram classificados em cinco estratos: transmissão baixa, média, alta, intensa e muito intensa (OPS, 2019). As ações de vigilância e controle recomendadas para cada estrato de classificação estão detalhadas no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Identificação do paciente

Preencher todos os campos dos itens da ficha de investigação epidemiológica do Sinan (FIE-Sinan), relativos aos dados gerais, à notificação individual e aos dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Preencher os campos dos itens da FIE-Sinan, relativos aos antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais e tratamento.

Caracterização do local provável de infecção (LPI)

Estabelecer o LPI, a partir da história clínica e epidemiológica e dos dados entomológicos, destacando a importância da sua caracterização para:

- Verificar se o local de residência corresponde a uma área de provável transmissão da leishmaniose.
- Investigar se houve deslocamento do paciente, para áreas endêmicas, no período de seis meses anterior ao início dos sintomas.
- Levantar se há conhecimento de outras pessoas com as mesmas manifestações clínicas no local onde reside, no trabalho e outros.
- Proceder à investigação entomológica, caso esta ainda não tenha sido realizada, a fim de se definir a possibilidade da transmissão domiciliar. A identificação do LPI é de fundamental importância para o processo de investigação e adoção das medidas de controle, quando indicadas.

Definição de fluxo e periodicidade do sistema de informação

O fluxo das informações na unidade da Federação (UF) deve seguir as diretrizes do Sinan. O acompanhamento e a avaliação do sistema de informação devem ficar sob a responsabilidade da área técnica, responsável pela vigilância da LT nos três níveis de gestão.

Análise e divulgação dos dados

Os dados referentes ao registro e à investigação dos casos de LT devem ser consolidados, agregando as informações por município, região administrativa e UF. Esses dados são indispensáveis para a construção dos indicadores necessários à análise epidemiológica da doença e ao acompanhamento e à avaliação operacional do PV-LT, em cada nível de gestão, e para ampla divulgação.

Evolução do caso

Para a vigilância da LT, é de extrema importância tratar e acompanhar os casos confirmados e conhecer sua evolução clínica, conforme normas técnicas, visando reduzir a forma mais grave da doença (forma mucosa) e evitar deformidades.

Encerramento do caso

Todo caso de LT deve ser encerrado de forma oportuna, conforme evolução clínica do paciente, no prazo máximo de 180 dias após a notificação.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

OBJETIVOS

- Conhecer as espécies de flebotomíneos nas áreas novas de transmissão de LT, no ambiente antrópico.
- Conhecer as espécies de flebotomíneos nas áreas endêmicas para LT, no ambiente antrópico, desde que não se tenha o conhecimento prévio da sua ocorência.
- Confirmar a autoctonia do caso de LT e definir o LPI.
- Estabelecer curvas de sazonalidade para as espécies de flebotomíneos de importância médico-sanitária.
- Monitorar as alterações de comportamento das principais espécies de flebotomíneos em relação aos seus ecótopos naturais.

METODOLOGIA

São propostas duas metodologias: a pesquisa entomológica nos focos e o monitoramento entomológico. A pesquisa entomológica tem como objetivo conhecer as espécies de flebotomíneos nas áreas de transmissão da LT no ambiente antrópico e deve ser realizada principalmente em áreas novas de transmissão; por sua vez, o monitoramento entomológico tem como objetivo monitorar as alterações de comportamento das principais espécies de flebotomíneos em relação aos seus ecótopos naturais, bem como estabelecer curvas de sazonalidade para as espécies de importância médico-sanitária. O monitoramento entomológico está indicado para áreas com transmissão média, alta, intensa e muito intensa, e pode ser utilizado para orientar as atividades de controle químico.

A metodologia completa pode ser consultada no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

ANÁLISE DE DADOS

Os dados referentes às pesquisas entomológicas (pesquisa de foco e monitoramento entomológico) devem ser consolidados, agregando-se as informações por espécie, por armadilha e por ponto de captura. Esses dados são indispensáveis para a construção dos indicadores entomológicos e para, assim, estabelecer-se o risco de transmissão de LT.

Os indicadores atualmente utilizados encontram-se disponíveis no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

VIGILÂNCIA DE RESERVATÓRIOS E HOSPEDEIROS

RESERVATÓRIOS SILVESTRES

Não são recomendadas ações objetivando a vigilância de animais silvestres. Entretanto, é importante a realização de estudos de modo a se ampliar o conhecimento acerca da participação desses animais na manutenção da circulação do agente em áreas previamente delimitadas. Para isso, a Secretaria de Estado da Saúde (SES) deverá ser acionada e, com o MS, avaliar a necessidade dessa investigação. Uma vez verificada sua importância, o ministério acionará o Centro de Referência Nacional para a execução das atividades de investigação e pesquisa, em conjunto com a SES e o município.

ANIMAIS DOMÉSTICOS

Não são recomendadas ações objetivando a vigilância de animais domésticos para a LT. No entanto, em áreas de transição ou de ocorrência concomitante de LT e leishmaniose visceral, faz-se necessária a identificação da espécie do parasito. Para isso, a SES deverá avaliar a necessidade dessa identificação. Uma vez verificada sua importância, a SES a demandará ao Ministério da Saúde, que acionará o Centro de Referência Nacional para a execução da atividade.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

PREVENÇÃO

Para evitar os riscos de transmissão, algumas medidas preventivas de ambientes individuais ou coletivos devem ser estimuladas, conforme especificado a seguir:

- Uso de repelentes quando houver exposição a ambientes onde os vetores habitualmente possam ser encontrados.
- Evitar a exposição nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite), em áreas de ocorrência de *Lu. umbratilis (Ny. umbratilis)*, e evitar a exposição durante o dia e a noite.
- Uso de mosquiteiros de malha fina (tamanho da malha 1.2 a 1.5 e *denier* 40 a 100), bem como a telagem de portas e janelas.
- Manejo ambiental por meio de limpeza de quintais e terrenos, a fim de alterar as condições do meio que propiciem o estabelecimento de criadouros para formas imaturas do vetor.
- Poda de árvores, de modo a aumentar a insolação, a fim de se diminuir o sombreamento do solo e evitar as condições favoráveis (temperatura e umidade) ao desenvolvimento de larvas de flebotomíneos.
- Destino adequado do lixo orgânico, a fim de se impedir a aproximação de mamíferos comensais, como marsupiais e roedores, prováveis fontes de infecção para os flebotomíneos.
- Limpeza periódica dos abrigos de animais domésticos.
- Manutenção de animais domésticos distantes do intradomicílio durante a noite, de modo a se reduzir a atração dos flebotomíneos para esse ambiente.
- Em áreas potenciais de transmissão, sugere-se uma faixa de segurança de 400 a 500 metros entre as residências e a mata. Entretanto, uma faixa dessa natureza terá que ser planejada, para evitar erosão e outros problemas ambientais.

CONTROLE

Em virtude das características epidemiológicas da LT, as estratégias de controle devem ser flexíveis, distintas e adequadas a cada região ou foco em particular. A diversidade de agentes, de reservatórios, de vetores e a situação epidemiológica da LT, aliada ao conhecimento ainda insuficiente a respeito de vários aspectos, evidenciam a complexidade do controle dessa endemia. Para se definirem as estratégias e a necessidade das ações de controle para cada área de LT a ser trabalhada, deverão ser considerados os aspectos epidemiológicos, bem como seus determinantes. Para tanto, são necessárias as providências a seguir:

- A descrição dos casos de LT segundo idade, sexo, forma clínica, local de transmissão (domiciliar ou extradomiciliar).
- A distribuição espacial dos casos.
- A investigação na área de transmissão, para conhecer e buscar estabelecer determinantes, tais como:
  - presença de vetores no ambiente domiciliar, a fim de se comprovar a transmissão nesse ambiente;
  - presença de animais, a fim de se verificar possíveis fontes alimentares e ecótopo favorável ao estabelecimento do vetor;
  - presença de lixo, que poderá atrair animais sinantrópicos para as proximidades do domicílio;
  - condições de moradia que facilitam o acesso do vetor.
- A delimitação e a caracterização da área de transmissão.

Essa investigação indicará a necessidade da adoção de medidas de controle da LT, destacando-se que o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado dos casos humanos, bem como as atividades educativas, devem ser priorizados em todas as situações.

CONTROLE QUÍMICO

O controle químico, por meio da utilização de inseticidas de ação residual, é a medida de controle vetorial recomendada no âmbito da proteção coletiva. Essa medida é dirigida apenas para o inseto adulto e tem como objetivo evitar ou reduzir o contato entre o inseto transmissor e a população humana no domicílio, consequentemente, diminuindo o risco de transmissão da doença.

O controle químico está recomendado somente para as seguintes áreas:

- Com ocorrência de mais de um caso humano de LT, em um período máximo de seis meses do início dos sintomas, em áreas novas ou em surto, associado a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar – isto é, que haja a adaptação das espécies *Lu. intermedia (Ny. intermedia), Lu. pessoai (Pintomyia pessoai), Lu. whitmani (Ny. whitmani), Lu. migonei (Mi. migonei), Lu. fischeri (Pintomyia fischeri)* ao ambiente domiciliar.
- Com ocorrência de casos humanos de LT na faixa etária inferior a 10 anos, em um período máximo de seis meses do início dos sintomas, entre a ocorrência de um caso e outro, associado a evidências de que a transmissão venha ocorrendo no ambiente domiciliar – isto é, que haja a adaptação das espécies *Lu. intermedia (Ny. intermedia), Lu. pessoai (Pintomyia pessoai), Lu. whitmani (Ny. whitmani), Lu. migonei (Mi. migonei), Lu. fischeri (Pintomyia fischeri)* ao ambiente domiciliar.

Destaca-se que a indicação do controle químico deverá ser determinada pelas análises conjuntas dos dados epidemiológicos e entomológicos. Não há indicação do controle químico para ambiente silvestre. A metodologia completa para realização do controle químico pode ser consultada no *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (Brasil, 2017).

REFERÊNCIAS

BARRAL, A. *et al.* Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that Leishmania amazonensis produces a wide spectrum of clinical disease. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 44, n. 5, p. 536-546, 1991. Disponível em: https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/44/5/article-p536.xml. Acesso em: 17 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana**: diagnóstico clínico e diferencial. Brasília, DF: MS, 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_lta.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção *leishmania*-HIV**. 1. ed. rev. e ampl. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_ vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. **Nota Informativa n.º 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. 2020a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf. Acesso em: 14 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020b. 217 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (comps.). **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 511 p. ISBN 978-85-754D1-568-9. Disponível em: https://doi.org/10.7476/9788575415689. Acesso em: 17 fev. 2021.

LINDOSO, J. A. L. *et al.* Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. **HIV/AIDS Research and Palliative Care**, [*S. l.*], v. 8, p. 147-156, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.2147/HIV.S93789. Acesso em: 17 fev. 2021.

MARFURT, J. *et al*. Identification and differentiation of Leishmania species in clinical samples by PCR amplification of the miniexon sequence and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 41, n. 7, p. 3147-3153, 2003. Disponível em: https://jcm.asm.org/content/41/7/3147. Acesso em: 17 fev. 2021.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Manual de Procedimiento para Vigilancia y Control de las Leishmaniasis en las Américas**. Washington, DC: OPAS, 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 14 jan. 2021.

OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al*. Active cutaneous leishmaniasis in Brazil, induced by Leishmania donovani chagasi. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 3, p. 303-309, 1986. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/mioc/v81n3/vol81(f3)_054-060.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

SARAVIA, N. G. L. *et al*. The relationship of *Leishmania braziliensis* subspecies and immune response to disease expression in New World leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 159, n. 4, p. 725-735, 1989. Disponível em: https://www.jstor.org/stable/30137101. Acesso em: 17 fev. 2021.

SALDANHA, M. G. *et al*. Characterization of the histopathologic features in patients in the early and late phases of cutaneous leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 96, n. 3, p. 645-652, 2017. Disponível em: https://www.ajtmh.org/downloadpdf/journals/tpmd/96/3/article-p645.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

LEISHMANIOSE VISCERAL

CID-10: B55.0

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença crônica e sistêmica que, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos.

AGENTE ETIOLÓGICO

Protozoários tripanossomatídeos do gênero *Leishmania*. Nas Américas, a *Leishmania (Leishmania) infantum* é a espécie mais comumente envolvida na transmissão da leishmaniose visceral (LV).

RESERVATÓRIO

Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente que no homem. No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*).

VETORES

Dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, são os transmissores das leishmanioses, sendo *Lutzomyia longipalpis* a principal espécie transmissora. São conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira e birigui, entre outros, dependendo da região geográfica (Carvalho *et al.*, 2010).

No Brasil, além de *Lu. longipalpis,* a espécie *Lutzomyia cruzi* é considerada de importância secundária em áreas específicas dos estados do Mato Grosso, do Mato Grosso do Sul e de Goiás. Ainda, é possível que uma terceira espécie, *Lutzomyia migonei* (*Migonemyia migonei)*, também participe da transmissão de LV, em áreas com ausência de *Lu. longipalpis* e/ou *Lu. cruzi.* A competência vetorial dessa espécie foi comprovada recentemente (Brasil, 2006; Salomon *et al*., 2010; Carvalho *et al.*, 2010).

A atividade dos flebotomíneos é crepuscular e noturna. No intra e no peridomicílio, *Lu. longipalpis* é encontrado, principalmente, próximo a uma fonte de alimento. Durante o dia, esses insetos ficam em repouso, em lugares sombreados e úmidos, protegidos do vento e de predadores naturais. A espécie *Lu. longipalpis* adapta-se facilmente ao peridomicílio e a variadas temperaturas: pode ser encontrada no interior dos domicílios e em abrigos de animais domésticos (Brasil, 2006).

MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre pela picada dos vetores infectados pela *Leishmania (L.) infantum*. Não ocorre transmissão de pessoa a pessoa.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

No homem, é de 10 dias a 24 meses, com média entre dois e seis meses; no cão, varia de três meses a vários anos, com média de três a sete meses.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

Crianças e idosos são mais suscetíveis.

Existe resposta humoral detectada por meio de anticorpos circulantes, que parecem ter pouca importância como defesa. Apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença. Após a infecção, caso o indivíduo não desenvolva a doença, observa-se que os exames que pesquisam imunidade celular ou humoral permanecem reativos por longo período. Isso indica que a *Leishmania* ou alguns de seus antígenos continuam presentes no organismo durante longo tempo após a infecção inicial (Costa, 2009).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

É uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, entre outras manifestações (Brasil, 2006).

COMPLICAÇÕES

Destacam-se otite média aguda, piodermites e infecções dos tratos urinário e respiratório. Caso não haja tratamento com antimicrobianos, o paciente poderá desenvolver um quadro séptico, com evolução fatal. As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia, quando presentes, indicam gravidade do caso (Brasil, 2011a).

Identificar pacientes de LV com mais chance de evoluir para situações de maior gravidade e para o óbito é de fundamental importância, a fim de se adotarem ações profiláticas e terapêuticas adequadas e reduzir a letalidade. A decisão a respeito da realização do tratamento e do acompanhamento do paciente em nível ambulatorial ou hospitalar será a critério médico, mediante a avaliação da gravidade de cada caso (Brasil, 2011a).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado no âmbito da atenção primária e, por se tratar de uma doença de notificação compulsória e com características clínicas de evolução grave, deve ser feito de forma precisa e mais oportuna possível. As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implantadas obrigatoriamente em todas as áreas com transmissão ou em risco de transmissão (Brasil, 2006, 2011a).

CLÍNICO

A sintomatologia pode ser variada, entretanto costuma-se observar nos pacientes suspeitos febre por mais de sete dias, associada a palidez, esplenomegalia, hepatomegalia ou emagrecimento.

LABORATORIAL

Imunológico

- Testes rápidos imunocromatográficos: são considerados positivos quando a linha controle e a linha teste aparecem na fita ou na plataforma. Cabe destacar que, caso o paciente seja diagnosticado reagente, não há necessidade de realizar outro teste (imunológico ou parasitológico) para a confirmação.
- Reação de imunofluorescência indireta (Rifi): consideram-se como positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80. Nos títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LV, recomenda-se a solicitação de nova amostra em 30 dias. Caso o paciente já tenha um diagnóstico prévio com a presença da infecção/doença, não é necessária a realização da Rifi.
- Ensaio imunoenzimático (ELISA – do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*): esse teste não está disponível na rede pública de saúde; no entanto, algumas unidades de saúde da rede privada utilizam kits de ELISA registrados e comercializados no Brasil.

Títulos variáveis dos exames sorológicos podem persistir positivos por longo período, mesmo após o tratamento. Assim, o resultado de um teste positivo, na ausência de manifestações clínicas, não autoriza a instituição de terapêutica (Van Griensven; Dino, 2019).

Parasitológico

É a técnica padrão-ouro para a identificação de formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido, preferencialmente, da medula óssea (por ser um procedimento mais seguro), ou do linfonodo ou do baço. Esse último deve ser realizado em ambiente hospitalar e em condições cirúrgicas. É necessário examinar o material aspirado de acordo com esta sequência: exame direto, isolamento em meio de cultura (in vitro) e isolamento em animais suscetíveis (in vivo), bem como novos métodos de diagnóstico (Van Griensven; Dino, 2019).

Diferencial

Realizar diagnóstico diferencial com enterobacteriose de curso prolongado (associação de esquistossomose com salmonela ou outra enterobactéria), malária, brucelose, febre tifoide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme e leucemia, entre outras (Brasil, 2006).

TRATAMENTO

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato de meglumina (ou antimoniato de N-metil glucamina) e a anfotericina B. A escolha terapêutica deverá considerar a faixa etária, a presença de gravidez e as comorbidades (Brasil, 2006).

O tratamento engloba terapêutica específica e medidas adicionais, como hidratação, administração de antitérmicos e antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Exames laboratoriais e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento, a fim de acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa (Brasil, 2011a).

O antimoniato de meglumina pode ser administrado no nível ambulatorial, o que representa uma vantagem considerando-se que podem ser evitados os riscos relacionados à hospitalização, entretanto deve-se ressaltar a necessidade de acompanhamento clínico e realização dos exames recomendados nesse âmbito (Brasil, 2006).

A anfotericina B lipossomal é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes (Brasil, 2011a).

Recomenda-se o antimoniato de meglumina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal (Brasil, 2011a; Meyerhoff, 1999; Pelissari *et al*., 2011).

A lista de indicações para utilização da anfotericina B lipossomal inclui pacientes que atendam a pelo menos um dos critérios a seguir:

- idade menor que 1 ano;.
- idade maior que 50 anos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- insuficiência cardíaca;
- intervalo QT corrigido maior que 450 ms;
- uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT;
- hipersensibilidade ao antimoniato de meglumina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- infecção pelo HIV;
- comorbidades que comprometam a imunidade;
- uso de medicamento imunossupressor;
- falha terapêutica ao antimoniato de meglumina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- gestantes;
- escore de gravidade clínico ≥4; ou
- escore de gravidade clínico-laboratorial ≥6 (Brasil, 2011a).

Os Quadros 1 e 2 apresentam os resumos para o tratamento da LV utilizando antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal.

QUADRO 1 – Resumo do tratamento de leishmaniose visceral com antimoniato de meglumina

Indicação	Primeira escolha para o tratamento de casos de LV, exceto em condições específicas. Na impossibilidade de uso de anfotericina B lipossomal, os pacientes de LV com maior risco de óbito podem ser tratados com o antimoniato de meglumina. Nesse caso, deve-se garantir rigoroso acompanhamento de possíveis eventos adversos ou complicações secundárias às comorbidades, uma vez que a sua resposta terapêutica parece ser mais demorada.
Apresentação	Ampolas de 5 mL contendo 1.500 mg (300 mg/mL) de antimoniato de meglumina (antimoniato de N-metil glucamina), equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio de meglumina (Sb+5).
Dose e via de aplicação	20 mg/Sb+5/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio de meglumina (Sb+5). Dose máxima de 3 ampolas ao dia.
Administração	Endovenosa ou intramuscular. Administrar preferencialmente por via endovenosa lenta. A dose poderá ser diluída em soro glicosado a 5% (100 mL) para facilitar a infusão endovenosa.
Eventos adversos	Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite
Recomendações	Monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica. Em pacientes com idade maior que 40 anos ou que tenham antecedentes familiares de cardiopatia, deve-se realizar eletrocardiograma no início, durante (semanalmente) e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, as arritmias e o achatamento da onda T.

Fonte: Brasil, 2006; Noronha; Guilhem; Duarte, 2012.

QUADRO 2 – Resumo do tratamento de leishmaniose visceral com anfotericina B lipossomal

Indicação	Primeira escolha para gestantes, crianças abaixo de 1 ano, adultos acima de 50 anos, pessoas com comprometimento prévio das funções cardíaca, renal e/ou hepática para os quais o uso do antimoniato de meglumina esteja absolutamente contraindicado. Há preferência da indicação do uso da anfotericina b lipossomal para pacientes com quadro de coinfecção Leishmania-HIV.
Apresentação	Frasco/ampola com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada.
Dose e via de aplicação	3 mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4 mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária.
Diluição	Reconstituir o pó em 12 mL de água estéril para injeção, agitando vigorosamente o frasco por 15 segundos, a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4 mg/mL de anfotericina B lipossomal. Essa solução pode ser guardada por até 24 horas à temperatura de 2ºC a 8ºC. Rediluir a dose calculada na proporção de 1 mL (4 mg) de anfotericina B lipossomal para 1 mL a 19 mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 2 mg a 0,2 mg de anfotericina B lipossomal/mL. A infusão deverá ser iniciada em, no máximo, 6 horas após a diluição final.
Tempo de infusão	30 a 60 minutos.

continua

conclusão

Eventos adversos mais frequentes	Febre, cefaleia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.
Recomendações	A anfotericina B lipossomal deve ser mantida sob refrigeração (temperatura de 2ºC a 8ºC) e protegida da exposição direta à luz. Esses cuidados não são necessários durante o período de infusão. Monitorar função renal, potássio e magnésio séricos. Repor potássio, quando indicado. Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão. Em caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmicos ou anti-histamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso de ácido acetilsalicílico. Na disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por 2 a 5 dias, e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina diminuírem.

Fonte: Brasil, 2006; Noronha; Guilhem; Duarte, 2012.

Informações adicionais sobre o tratamento de pacientes com leishmaniose visceral podem ser consultadas no manual *Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade* (Brasil, 2011a). Os medicamentos antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal são disponibilizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente Estratégico da Assistência Framacêutica e constam na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020* (Brasil, 2020).

ABANDONO DE TRATAMENTO

Entende-se por abandono de tratamento todo caso que não completou 20 doses de tratamento com antimoniato de meglumina no tempo preestabelecido, ou pacientes que, não tendo recebido alta, não compareceram até 30 dias após o agendamento, para avaliação clínica. Quando houver a interrupção no tratamento, deve ser considerado o número de doses, o estado clínico atual e o tempo decorrido desde a última dose. Caso o paciente retorne antes de sete dias de interrupção da droga, completar o tratamento; após sete dias, considerar as recomendações do Quadro 3 (Brasil, 2006).

QUADRO 3 – Retorno após interrupção do tratamento de leishmaniose visceral

NÚMERO DE DOSES	CLINICAMENTE CURADO	CLINICAMENTE DOENTE
Menos de 10	Reiniciar tratamento	Reiniciar tratamento
10 ou mais	Observar	Reiniciar tratamento

Fonte: Brasil, 2006.

Organização dos serviços de saúde para o atendimento dos casos humanos de leishmaniose visceral

As Secretarias Municipais de Saúde (SMS), com o apoio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), têm a responsabilidade de organizar a rede de atenção primária para suspeitar, assistir, acompanhar e/ou encaminhar para referência hospitalar os pacientes com LV. Para tanto, é necessário estabelecer um fluxo de referência e contrarreferência, bem como oferecer as condições para diagnosticar

e tratar oportunamente os casos de LV. O atendimento pode ser realizado por meio da demanda passiva, registro e busca ativa de casos em áreas de maior risco ou quando indicadas pela vigilância epidemiológica; ou, ainda, onde o acesso da população à rede é dificultado por diversos fatores (Brasil, 2006; Costa, 2009).

É importante, na fase de organização dos serviços de saúde para atendimento precoce dos pacientes:

- Identificar os profissionais e as unidades de saúde de referência para o atendimento aos pacientes, bem como para a execução dos exames laboratoriais.
- Capacitar os recursos humanos que irão compor a equipe multiprofissional das Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou hospitalar responsáveis pelo atendimento e pela realização dos exames laboratoriais.
- Sensibilizar todos os profissionais da rede para a suspeita clínica.
- Suprir as unidades de saúde com materiais e insumos necessários para os diagnósticos clínico e laboratorial e para o tratamento, visando assim melhorar a resolutividade e contribuir para o diagnóstico e o tratamento precoces e, consequentemente, para a redução da letalidade.
- Integrar as equipes do Programa Agentes Comunitários de Saúde (Pacs) e da Estratégia Saúde da Família (ESF).
- Estabelecer fluxo de atendimento para os pacientes, integrando as ações de vigilância e assistência.
- Oferecer as condições necessárias para o acompanhamento dos pacientes em tratamento, evitando assim o abandono e as complicações da doença.
- Aprimorar o sistema de informação e, rotineiramente, divulgar, informar e atualizar os profissionais de saúde a respeito da situação epidemiológica da doença, bem como sensibilizá-los para a suspeita clínica.
- Realizar atividades de educação em saúde, visando à participação ativa da comunidade, para que esta busque o atendimento precoce e contribua de forma participativa para as medidas de controle da doença (manejo ambiental, controle vetorial, controle do reservatório, entre outras).

Assistência ao paciente

Todo caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica e epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico. Se o caso for confirmado, inicia-se o tratamento segundo procedimentos terapêuticos padronizados e acompanha-se o paciente mensalmente (para avaliação da cura clínica).

Os casos de LV com maior risco de evoluir para óbito devem ser internados e tratados em hospitais de referência; e os leves ou intermediários devem ser assistidos no nível ambulatorial, em unidades de saúde com profissionais capacitados (Brasil, 2011a).

Qualidade da assistência

É comum diagnosticar pacientes com LV em fase avançada, devido à demora deles em procurar os serviços de saúde e à baixa capacidade de detecção dos casos pelos profissionais da atenção primária. Portanto, o serviço de vigilância local deve estruturar as unidades de saúde, promovendo a capacitação de profissionais para a suspeição, o diagnóstico e o tratamento precoce dos casos,

bem como organizar o serviço para agilizar o diagnóstico laboratorial e a assistência ao paciente. Deve ser definido, estabelecido e divulgado o fluxo das unidades de referência e contrarreferência (Barbosa; Guimarães; Luz, 2016).

Nas áreas de transmissão reconhecida, bem como nas áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família, é recomendada a realização de busca ativa de casos, encaminhando os suspeitos para atendimento médico. Todos os profissionais de saúde devem ser alertados e sensibilizados para o problema, e é importante que a população seja constantemente informada sobre os serviços disponíveis e acerca da necessidade de buscar atendimento precoce (Brasil, 2006). Recomenda-se divulgar o seguinte alerta aos profissionais de saúde:

> Esta é uma área com transmissão de leishmaniose visceral (LV).
> Portanto, todo paciente com febre e esplenomegalia é um caso suspeito.
> O paciente deve ser notificado, investigado, diagnosticado e tratado o mais precocemente possível, ou encaminhado para o serviço de referência.

Critérios de cura

São essencialmente clínicos. O desaparecimento da febre é precoce e acontece por volta do quinto dia de tratamento; a redução da hepatoesplenomegalia ocorre logo nas primeiras semanas. Ao final do tratamento, o baço geralmente apresenta redução de 40% ou mais, em relação à medida inicial. A melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) surge a partir da segunda semana. As alterações vistas na eletroforese de proteínas normalizam-se lentamente, às vezes ao longo de meses. O ganho ponderal do paciente é visível, com retorno do apetite e da melhora do estado geral. Nessa situação, o controle por meio de exame parasitológico ao término do tratamento é dispensável. O seguimento do paciente tratado deve ser feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, e, na última avaliação, se permanecer estável, o paciente é considerado curado. O aparecimento de eosinofilia ao final do tratamento ou ao longo dos seguimentos é sinal de bom prognóstico. As provas sorológicas não são indicadas para seguimento do paciente (Brasil, 2006, 2011a).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

Objetivo geral

Reduzir a letalidade e a morbidade por meio do diagnóstico e do tratamento precoce dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão mediante o controle da população de reservatórios e do agente transmissor.

Objetivos específicos

- Realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos casos humanos.
- Reduzir o contato do vetor com os hospedeiros suscetíveis.
- Reduzir as fontes de infecção para o vetor.
- Promover ações de educação em saúde e mobilização social.

DEFINIÇÃO DE CASO

Caso suspeito

Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

Caso confirmado

Critério laboratorial

A confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá atender a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Presença do parasito no exame parasitológico direto ou cultura.
- Teste imunocromatográfico rápido (k39) reagente.
- Imunofluorescência reagente com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais.

Critério clínico-epidemiológico

Paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao tratamento terapêutico.

Os casos humanos confirmados podem ser classificados como:

- **Caso novo:** confirmação da doença por um dos critérios anteriormente descritos pela primeira vez em um indivíduo, ou o recrudescimento da sintomatologia após 12 meses da cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência.
- **Recidiva:** recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após a cura clínica.
- **Infecção:** todo indivíduo com exame sorológico reagente ou parasitológico positivo, sem manifestações clínicas. Esses casos não devem ser notificados nem tratados.

NOTIFICAÇÃO

A LV humana é uma doença de notificação compulsória. Todo caso suspeito deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

A detecção de casos de LV pode ocorrer por:

- Demanda espontânea à unidade de saúde.
- Busca ativa de casos no local de transmissão.
- Visitas domiciliares dos profissionais da ESF.
- Encaminhamento de suspeitos por meio da atenção primária.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação epidemiológica faz-se necessária para:

- Identificar se o caso é autóctone ou importado. Caso seja importado, informar o serviço de vigilância epidemiológica estadual ou municipal sobre o local provável de infecção (LPI).
- Verificar se a área é endêmica ou se é um novo local de transmissão.
- Conhecer as características epidemiológicas do caso (idade e sexo).
- Realizar busca ativa de casos novos e caracterizá-los clínica e laboratorialmente.
- Orientar medidas de controle, conforme a situação epidemiológica da área.

A **Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral** contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações devem ser investigados, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

Dados referentes ao vetor e ao reservatório não constam na Ficha de Investigação da Leishmaniose Visceral. Quando necessário, conforme critérios de classificação da área, devem ser coletados e preenchidos em planilhas específicas.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Preencher todos os campos relativos aos dados do paciente e residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Preencher os campos relativos aos dados complementares, além de outros relevantes à investigação do caso, como: antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais e tratamento.

Estabelecer o possível LPI do caso, de acordo com a história epidemiológica e o conhecimento de ocorrência de outros casos em períodos anteriores. A caracterização da área de transmissão é de fundamental importância para o processo de investigação e adoção de medidas de controle. No processo de caracterização do LPI, é necessário:

- Investigar se o paciente deslocou-se para áreas endêmicas em período até seis meses anterior ao início dos sinais e dos sintomas.
- Caracterizar a espécie de *Leishmania*, caso se trate de área nova de transmissão.
- Realizar busca ativa de casos humanos e caninos.
- Realizar levantamento entomológico, caso não tenha sido ainda verificada a presença do vetor.
- Conhecer as características ambientais, sociais e econômicas da área.

Esses procedimentos devem ser realizados mediante busca em prontuários e entrevista com os profissionais de saúde, pacientes, familiares ou responsáveis.

Investigação de óbitos

Todos os supostos óbitos por LV devem ser investigados a fim de determinar a causa da morte.

As fontes de informação para a investigação e o monitoramento dos óbitos podem ser o Sinan, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e a notificação informal do serviço ou da comunidade.

Após a coleta de dados (junto à família, à comunidade, ao prontuário hospitalar, ao prontuário da unidade de saúde, aos profissionais que atenderam o paciente, entre outros), as informações devem ser consolidadas, e o caso discutido com todos os profissionais envolvidos, objetivando a adoção de medidas que possam corrigir as deficiências e, consequentemente, reduzir a letalidade da LV.

Encerramento de caso humano

Todo caso deve ser encerrado no Sinan, no período máximo de 60 dias. Os serviços de vigilância epidemiológica municipal e estadual deverão estar atentos para o encerramento de todos os casos suspeitos de LV.

VIGILÂNCIA E CONTROLE

Critérios para classificação de áreas para a vigilância e o controle da LV

Municípios silenciosos: são aqueles em que não há conhecimento do registro de casos autóctones de LV em seres humanos ou em cães.

Vulnerabilidade: é definida pela possibilidade da introdução ou da circulação de fontes de infecção de *Leishmania infantum*. O município é considerado vulnerável quando cumpre pelo menos um dos seguintes critérios:

- É contíguo a município(s) com transmissão de LV canina e/ou humana, considerando o território nacional e os países de fronteira.
- Apresenta fluxos migratórios nacionais ou internacionais intensos.
- Integra o mesmo eixo rodoviário de outros municípios com transmissão canina e/ou humana.

Receptividade: é definida pela presença confirmada de *Lutzomyia longipalpis*, ou, na ausência deste, de *Lutzomyia cruzi ou Lutzomyia migonei (Migonemyia migonei)*.

Municípios em investigação: municípios com casos humanos ou caninos suspeitos aguardando a confirmação do diagnóstico para infecção por *Leishmania infantum.*

Municípios com transmissão: são aqueles em que há registro de caso(s) autóctone(s) de LV humana.

Municípios endêmicos: são aqueles com histórico de registro de casos autóctones de LV humana.

Surto:

- Em município silencioso: quando há o registro do primeiro caso humano ou canino.
- Em município com transmissão: quando há um incremento no número de casos humanos em relação ao esperado.

Municípios com transmissão canina: são aqueles em que há registro de apenas casos caninos autóctones com caracterização da *Leishmania infantum*. Esses municípios são considerados enzoóticos.

Estratificação de risco dos municípios com transmissão

A estratificação de risco baseou-se na classificação adotada pela Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), e é gerada anualmente por meio do Sistema de Informação de Leishmanioses (SisLeish), sendo definida pelo cálculo do índice composto da leishmaniose visceral (ICLV), com base no número de casos registrados no triênio, e tem como propósito conhecer as áreas de ocorrência da LV, integrando a informação dos indicadores de casos e incidência. As categorias do indicador são utilizadas para direcionar e priorizar as ações de vigilância, prevenção e controle em territórios definidos (OPS, 2019).

Os municípios são estratificados segundo a intensidade de transmissão: baixa, média, alta, intensa e muito intensa. Os municípios de transmissão alta, intensa e muito intensa devem estratificar seu território em Áreas de Trabalho Local (ATLs) que serão determinadas a partir da classificação de setores censitários pelos indicadores socioeconômicos, ambientais e epidemiológicos. As ATLs são um conjunto de setores censitários contíguos, que apresentam a mesma classificação socioeconômica, características demográficas, barreiras físicas e naturais e padrões de urbanização. Essa estratificação visa direcionar o município na priorização, no planejamento, na execução e na avaliação das ações de vigilância e controle da LV.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

O objetivo das investigações entomológicas é levantar as informações de caráter quantitativo e qualitativo sobre os flebotomíneos transmissores da LV.

Várias metodologias podem ser empregadas do ponto de vista operacional:

- Coleta manual com tubo de sucção tipo Castro.
- Coleta manual com capturador motorizado.
- Coleta com armadilhas luminosas (modelo CDC ou similar).
- Coleta com armadilhas de pano do tipo Shannon.

Considerações acerca das técnicas para coleta de flebotomíneos estão descritas no *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006).

LEVANTAMENTO ENTOMOLÓGICO

Objetivos

- Verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios sem casos humanos de LV ou em municípios silenciosos.
- Verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios com transmissão baixa, média, alta, intensa e muito intensa, e onde não tenham sido realizadas investigações anteriores.
- Conhecer a dispersão do vetor no município, a fim de apontar aqueles sem casos autóctones de LV, as áreas receptivas para a realização do inquérito amostral canino; e, nos municípios com transmissão da LV, orientar as ações de controle do vetor.

A unidade de pesquisa para a zona rural será a localidade e, para a zona urbana, a classificação epidemiológica e/ou as ATLs previamente estabelecidas.

A coleta de flebotomíneos deverá ser realizada em todos os setores ou localidades do município, utilizando-se de duas a até dez armadilhas em cada setor/localidade. Cada armadilha deverá ser instalada no peridomicílio, idealmente em abrigos de animais. Os domicílios selecionados deverão ser, de preferência, aqueles sugestivos para a presença do vetor, tais como residências com peridomicílio que tenham presença de plantas (árvores, arbustos), acúmulo de matéria orgânica, presença de animais domésticos (cães, galinhas, porcos, cavalos, cabras, aves em geral, entre outros). As condições socioeconômicas e o tipo de moradia são critérios que podem ser levados em consideração para a seleção da unidade domiciliar.

INVESTIGAÇÃO ENTOMOLÓGICA

Os objetivos da investigação entomológica são: verificar a presença de *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* em municípios com a ocorrência do primeiro caso de LV ou em situações de surto, e confirmar a área como de transmissão autóctone.

Devem-se pesquisar as paredes do intradomicílio, especialmente dos dormitórios. No peridomicílio, deverão ser pesquisados, principalmente, os anexos e os abrigos de animais. A coleta manual deverá ser iniciada uma hora após o crepúsculo e prosseguir, se possível, até as 22 horas.

A utilização das armadilhas de isca luminosa deverá obedecer à mesma metodologia empregada no levantamento entomológico.

MONITORAMENTO ENTOMOLÓGICO

O objetivo é conhecer a distribuição sazonal e a abundância relativa das espécies *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi*, visando estabelecer o período mais favorável à transmissão da LV e direcionar as medidas de controle químico do vetor.

É recomendado para municípios com transmissão alta, intensa e muito intensa. Deverão ser selecionados um ou mais municípios, de acordo com as regiões climáticas e topográficas. Sabe-se que a presença e a flutuação estacional das populações de flebotomíneos em uma determinada região geográfica estão ligadas aos fatores climáticos, como temperatura, umidade relativa do ar e índice pluviométrico, e aos fatores fisiográficos, como composição do solo, altitude, relevo e tipo de vegetação.

O domicílio escolhido deverá ser, preferencialmente, sugestivo para a presença do vetor: residências com peridomicílio, presença de plantas (árvores, arbustos), acúmulo de matéria orgânica, presença de animais domésticos (cães, galinhas, porcos, cavalos, cabras, aves em geral, entre outros).

As condições socioeconômicas e o tipo de moradia podem ser critérios para a seleção da unidade domiciliar. Embora as pesquisas no ambiente intradomiciliar não estejam priorizadas, sabe-se que o monitoramento permite verificar a abundância relativa do vetor no peridomicílio e no intradomicílio, com a finalidade de orientar medidas de controle nesses ambientes. Para tanto, as pesquisas no peridomicílio e no intradomicílio deverão ser concomitantes.

Os municípios devem realizar as ações de vigilância entomológica. Entretanto, caso não tenham um serviço de entomologia organizado, as SES deverão realizar as atividades entomológicas de forma complementar, buscando um trabalhado integrado com os municípios para que haja otimização dos recursos e da efetividade das ações de controle do vetor.

VIGILÂNCIA DO RESERVATÓRIO

DEFINIÇÃO DE CASO

Caso canino suspeito

Todo cão proveniente de área endêmica ou onde esteja ocorrendo surto, com manifestações clínicas compatíveis com a leishmaniose visceral canina (LVC), como febre irregular, apatia, emagrecimento, descamação furfurácea e úlceras na pele – em geral no focinho, orelhas e extremidades, conjuntivite, paresia do trem posterior, fezes sanguinolentas e crescimento exagerado das unhas.

Caso canino confirmado

- **Critério laboratorial:** cão com manifestações clínicas compatíveis com LVC e que apresente teste sorológico reagente ou exame parasitológico positivo.
- **Critério clínico-epidemiológico:** cão proveniente de áreas endêmicas ou onde esteja ocorrendo surto e que apresente quadro clínico compatível com LVC, sem a confirmação do diagnóstico laboratorial.

Cão infectado

Todo cão assintomático com sorologia reagente ou exame parasitológico positivo, em município com transmissão confirmada.

AÇÕES DE VIGILÂNCIA

As ações de vigilância do reservatório canino deverão ser desencadeadas da seguinte forma:

- Alertar os serviços e a categoria médica-veterinária quanto ao risco de transmissão da LVC.
- Divulgar, junto à população, informações sobre a ocorrência da LVC na região e alertar a respeito dos sinais clínicos e dos serviços para o diagnóstico, bem como informar sobre as medidas preventivas para a eliminação dos prováveis criadouros do vetor.
- O poder público deverá desencadear e implementar as ações de limpeza urbana em terrenos, praças públicas, jardins, logradouros, entre outros, destinando de maneira adequada a matéria orgânica recolhida.
- Na suspeita clínica de cão, delimitar a área para investigação do foco. Define-se como área para investigação aquela que, a partir do primeiro caso canino (suspeito ou confirmado), estiver circunscrita em um raio de no mínimo 100 cães a serem examinados. Nessa área, deverá ser desencadeada a busca ativa de cães sintomáticos, visando à coleta de amostras para exame parasitológico e identificação da espécie de *Leishmania*. Uma vez confirmada a *L. infantum*, coletar material sorológico em todos os cães da área, a fim de avaliar a prevalência canina e iniciar as demais medidas.

MONITORAMENTO

Inquérito sorológico amostral

Deve ser realizado nos locais em que *Lu. longipalpis* ou *Lu. cruzi* forem detectados, mas onde não tenha sido confirmada a transmissão da LV humana ou canina, com a finalidade de verificar a ausência de enzootia.

Esse inquérito permite avaliar as taxas de prevalência em cada setor, e, consequentemente, identificar as áreas prioritárias a serem trabalhadas. O inquérito poderá ser realizado em todo o município ou em parte dele, dependendo do seu tamanho e da distribuição do vetor. Deve-se utilizar amostragem estratificada por conglomerados, podendo ser o estrato o setor do **Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa)**, bairro ou quarteirão.

Para cada setor, será calculada a amostra de cães, considerando-se a prevalência esperada e o número de cães do setor. Para os municípios que já tenham uma estimativa de prevalência conhecida, convém utilizar esse valor como parâmetro. Caso contrário, utilizar a prevalência de 2%. Setores com população canina inferior a 500 cães deverão ser agrupados com um ou mais setores contíguos, para o cálculo da amostra. Por outro lado, em municípios com população inferior a 500 cães, deverá ser realizado inquérito canino censitário. Para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006).

Inquérito sorológico censitário

Por meio da identificação de cães infectados, tem por objetivo o controle para a realização da eutanásia, como também para avaliar a prevalência. Deverá ser realizado anualmente, por no mínimo três anos consecutivos, independentemente da notificação de novos casos humanos confirmados de LV.

Para evitar sobrecarga de exames nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), o planejamento das ações deverá ser realizado em conjunto com as instituições que compõem o Programa de Vigilância de LV no estado.

Técnicas de diagnóstico em cães

São recomendadas duas técnicas diagnósticas sorológicas sequenciais para avaliação da prevalência e identificação dos cães infectados em inquéritos caninos amostrais ou censitários: o teste imunocromatográfico rápido (TR) e o ELISA. O TR é indicado para a triagem de cães sorologicamente negativos, e o ELISA para a confirmação dos cães sororreagentes ao TR. A triagem com o TR poderá ser realizada a partir de amostras de sangue total, soro ou plasma. Para exame confirmatório com ELISA, é indicada a utilização de amostra de soro sanguíneo, não sendo recomendado o uso de papel-filtro (Brasil, 2006; Faria; Andrade, 2012).

O TR poderá ser realizado em campo ou em laboratório, de preferência, pela esfera municipal, enquanto o ELISA deverá ser feito nos Lacen ou em laboratórios e Unidades de Vigilância em Zoonoses (UVZ) municipais, de acordo com a pactuação local. É importante que o controle de qualidade dos exames realizados seja feito periodicamente. O Laboratório de Referência Nacional realiza o controle de qualidade dos Lacen, e estes executam o controle de qualidade das respectivas instituições no estado. As orientações quanto à periodicidade e ao quantitativo de amostras para o controle de qualidade são definidas pelo Laboratório de Referência Nacional, em conjunto com o Ministério da Saúde.

É importante ressaltar que, em situações nas quais o proprietário do animal exija uma contraprova, esta deverá ser uma prova sorológica, realizada por um laboratório da rede de referência. O tempo estimado para a liberação do resultado dependerá do tempo de deslocamento da amostra até as referências, sendo a média esperada de 15 dias. Os resultados liberados pelos laboratórios de referência serão considerados oficiais para fins de diagnóstico da infecção e da doença (Brasil, 2006, 2011b).

Os laboratórios particulares ou pertencentes a universidades e clínicas veterinárias que realizem o diagnóstico da LVC deverão participar do programa de controle de qualidade preconizado pelo Ministério da Saúde, enviando os soros para os laboratórios de referência (nacional ou estaduais). Aqueles laboratórios poderão ainda estar oficializados dentro da rede de laboratórios estadual ou municipal, por meio de atos normativos.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Dirigidas à população humana

Medidas de proteção individual, tais como uso de mosquiteiro com malha fina, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, não exposição nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) em ambientes onde ele habitualmente pode ser encontrado.

Dirigidas ao vetor

Manejo e saneamento ambiental, por meio da limpeza urbana, da eliminação e do destino adequado dos resíduos sólidos orgânicos; eliminação de fonte de umidade; não permanência de animais domésticos dentro de casa; entre outras ações que reduzam o número de ambientes propícios para a proliferação do inseto vetor.

Dirigidas aos cães

Realização de exame sorológico para LV antes da doação de animais, uso de telas em canis individuais ou coletivos, uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, entre outras medidas para o controle da doença.

Ainda não há estudos que avaliem o uso das vacinas para LVC como ferramenta de controle no âmbito da saúde pública.

MEDIDAS DE CONTROLE

Em virtude das características epidemiológicas e do conhecimento ainda insuficiente sobre os vários elementos que compõem a cadeia de transmissão da LV, as estratégias de controle dessa endemia ainda são pouco efetivas, estando centradas no diagnóstico e no tratamento precoces dos casos humanos, na redução da população de flebotomíneos, na eliminação dos reservatórios e em atividades de educação em saúde.

Vale destacar que as ações voltadas para o diagnóstico e o tratamento dos casos e as atividades educativas devem ser priorizadas em todas as situações. As medidas de controle necessitam estar sempre integradas para que possam ser efetivas.

Orientações dirigidas ao controle do vetor

A indicação das atividades voltadas para o controle vetorial dependerá das características epidemiológicas e entomológicas de cada localidade. As recomendações propostas para cada área estão descritas conforme a classificação epidemiológica. Para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral* (2006). As ações de controle deverão sempre ser realizadas de forma integrada.

Orientações dirigidas ao controle do reservatório canino

Eutanásia de cães

Recomendada a todos os animais com sorologia reagente ou exame parasitológico positivo que não sejam submetidos ao tratamento. Cabe destacar que o medicamento utilizado para o tratamento de cães com a doença deve estar registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para esse fim, e não ser de uso em humanos.

A realização da eutanásia deve basear-se na Resolução n.º 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, que dispõe sobre os procedimentos e os métodos de eutanásia em animais e dá outras providências, entre as quais merecem destaque (Conselho Federal De Medicina Veterinária, 2012):

- Os procedimentos de eutanásia são de exclusiva responsabilidade do médico-veterinário, que, dependendo da necessidade, pode delegar sua prática a terceiros, que os realizará sob sua supervisão.
- Na localidade ou no município onde não existir médico-veterinário, a responsabilidade será da autoridade sanitária local.
- As legislações municipal, estadual e federal devem ser observadas no que se refere à compra e ao armazenamento de drogas, à saúde ocupacional e à eliminação de cadáveres e carcaças.

Coleiras impregnadas com inseticida

A coleira impregnada com inseticida é a base de deltametrina 4%, e tem ação de repelência contra os flebotomíneos responsáveis pela transmissão da *Leishmania infantum* (Camargo-Neves, 2006).

Recomendamos que os animais diagnosticados não reagentes para leishmaniose visceral ou em tratamento para doença devem utilizar as coleiras impregnadas com inseticida, a fim de evitar o contato direto entre o vetor e o cão.

Recentemente, as coleiras impregnadas com inseticida foram incorporadas ao programa como ferramenta de controle da leishmaniose visceral, sendo a sua distribuição realizada pelo Ministério da Saúde aos municípios estratificados segundo a intensidade de transmissão, em alta, intensa e muito intensa.

As coleiras são de uso exclusivo em cães e promovem lenta liberação do princípio ativo na derme do animal. Em média, após duas a três semanas do uso da coleira, o animal apresenta uma distribuição do inseticida por todo o corpo, protegendo do contato direto com o vetor.

As coleiras devem ser substituídas a cada seis meses. E qualquer reação de hipersensibilidade identificada no animal, deve-se entrar em contato com o médico-veterinário da Unidade de Vigilância em Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde para mais esclarecimentos e recomendações.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, M. N.; GUIMARÃES, E. A. A.; LUZ, Z. M. P. Avaliação de estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da leishmaniose visceral. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 3, p. 563-574, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/ress/v25n3/2237-9622-ress-25-03-00563.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor**: manual de normas técnicas. 3. ed. rev. Brasília, DF: MS; Fundação Nacional de Saúde, 2001. 84 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/man_dengue.pdf. Acesso em: 10 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, DF:MS, 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral**: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília, DF: MS, 2011a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf. Acesso em: 11 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Técnica Conjunta nº 1/2011 – CGDT-CGLAB/DEVIT/SVS/MS**. Esclarecimentos sobre substituição do protocolo diagnóstico da leishmaniose visceral canina (LVC). Brasília, DF: MS, 2011b. 3 p. Disponível em: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/nota-tecnica-no.-1-2011_cglab_cgdt1_lvc.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

CAMARGO-NEVES, V. L. F. Utilização de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para o controle da leishmaniose visceral americana. Resultados preliminares de um estudo conduzido no Estado de São Paulo, Brasil. *In*: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUDE. **Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas**. Rio de Janeiro: Organización Panamericana de la Salud, 2006. p. 99-103. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50253/consultaexpertos_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 12 fev. 2021.

CARVALHO, M. R. *et al*. Natural *leishmania infantum* infectionin *Migonemyiamigonei*(França,1920) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) the putative vector of visceral leishmaniasis in Pernambuco State, Brazil. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 116, n. 1, p. 108-110, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.009. Acesso em: 12 fev. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA (Brasil). **Resolução n.º 1.000, de 11 de maio de 2012**. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências. 2012. Disponível em: http://www2.cfmv.gov.br/manual/arquivos/resolucao/1000.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

COSTA, D. L. **Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral:** alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte. 2009. 214 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/BUOS-96FFS7. Acesso em: 12 fev. 2021.

FARIA, A. R.; ANDRADE, H. M. Diagnóstico da leishmaniose visceral canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 3, p. n. 2, p. 47-57, 2012. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v3n2/v3n2a07.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

MEYERHOFF, A. U.S. food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceralleis hmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 28, n. 1, p. 42-48, 1999. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/28/1/42/302478. Acesso em: 12 fev. 2021.

NORONHA, E.; GUILHEM, D.; DUARTE, E. C. **Relatório do Comitê de Monitoramento de Eficácia e Segurança**. Projeto LV – Brasil – Reunião de acompanhamento e avaliação de segurança e viabilidade. Brasília, DF: [*s. n.*], 2012.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, DC: OPAS, 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524. Acesso em: 12 fev. 2021.

PELISSARI, D. M. *et. al*. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v20n1/v20n1a12.pdf. Acesso em: 12 fev. 2021.

SALOMON, O. D. *et al*. *Lutzomyia migonei* as putative vector of visceral leishmaniasis in La Banda, Argentina. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 113, n. 1, p. 84-87, jan. 2010. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X0900254X?via%3Dihub. Acesso em: 12 fev. 2021.

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral Leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005. Acesso em: 12 fev. 2021.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença infecciosa febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários transmitidos por vetores. No Brasil, a magnitude da malária está relacionada à elevada incidência da doença na região amazônica e à sua gravidade clínica potencial. Causa consideráveis perdas sociais e econômicas na população sob risco, principalmente naquela que vive em condições precárias de habitação e de saneamento.

SINONÍMIA

Paludismo, impaludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, além de nomes populares como maleita, sezão, tremedeira, batedeira ou febre.

AGENTE ETIOLÓGICO

Cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* podem causar a malária humana: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale e P. knowlesi.* O *P. ovale* está restrito a determinadas regiões do continente africano e a casos importados de malária no Brasil. O *P. knowlesi* ocorre apenas no Sudeste Asiático. Esse parasito tem primatas não humanos como hospedeiro natural, mas também pode infectar humanos.

No Brasil, há três espécies associadas à malária em seres humanos: *P. vivax, P. falciparum* e *P. malariae*, das quais a mais prevalente é o *P. vivax*, responsável por cerca de 90% dos casos.

RESERVATÓRIO

O ser humano é o principal reservatório com importância epidemiológica para a malária humana.

VETORES

Mosquitos pertencentes à ordem Diptera, infraordem Culicomorpha, família Culicidae, gênero *Anopheles* (*Meigen*, 1818). Esse gênero compreende aproximadamente 400 espécies, das quais cerca de 60 ocorrem no Brasil e 11 delas têm importância epidemiológica na transmissão da doença: *An*. (*Nyssorhynchus*) *darlingi* (*Root*, 1926); *An.* (*Nys*.) *aquasalis* (*Curry*, 1932); espécies do complexo *An*. (*Nys*.) *albitarsis s.l*.; *An*. (*Nys*.) *marajoara* (*Galvão & Damasceno*,1942); *An*. (*Nys*.) *janconnae* (*Wilkerson & Sallum*, 2009); *An*. (*Nys*.) *albitarsis* s. s. (*Rosa-Freitas & Deane*, 1989); *An*. (*Nys*.) *deaneorum* (*Rosa-Freitas*, 1989); espécies do complexo *An*. (*Nys*.) *oswaldoi*; *An*. (*Kerteszia*) *cruzii* (*Dyar & Knab,* 1908); *An*. (*K*.) *bellator* (*Dyar & Knab*, 1906) e *An*. (*K*.) *homunculus* (*Komp*, 1937) (Consoli; Oliveira, 1994; Forattini, 2002; Harbach; Raltanarithikul; Harrision, 2005, Motoki; Wilkerson; Sallum, 2009). Os vetores da malária são popularmente conhecidos por carapanã, muriçoca, sovela, mosquito-prego e bicuda.

O *An. darlingi* é o principal vetor de malária no Brasil; seu comportamento é altamente antropofílico e endofágico (entre as espécies brasileiras, é a mais encontrada picando no interior e nas proximidades das residências). Esse vetor é encontrado em altas densidades e com ampla distribuição no território nacional, exceto no sertão nordestino, no Rio Grande do Sul e nas áreas com altitude acima de 1.000 metros. É capaz de manter a transmissão mesmo quando em baixa densidade populacional de mosquitos. Essa espécie se cria, normalmente, em águas de baixo fluxo, profundas, límpidas, sombreadas e com pouco aporte de matéria orgânica e sais. Entretanto, em situações de alta densidade, o *An. darlingi* acaba ocupando vários outros tipos de criadouro, incluindo pequenas coleções hídricas e criadouros temporários (Deane; Causey; Deane, 1948; Deane, 1986; Consoli; Oliveira, 1994; Forattini, 2002).

Outras espécies também têm importância epidemiológica no Brasil, mas em menor escala ou em regiões geográficas menos abrangentes. Do complexo *albitarsis*, apenas *An. deaneorum*, *An. marajoara* e *An. janconnae* já foram incriminadas como vetoras de *Plasmodium* (Consoli; Oliveira, 1994). As formas imaturas desse complexo de espécies são encontradas tanto em criadouros temporários quanto permanentes.

An. aquasalis é uma espécie cujas formas imaturas são geralmente encontradas em criadouros ensolarados, permanentes, semipermanentes ou temporários, e com água salobra, características que influenciam fortemente em sua distribuição, sendo encontrada, em geral, mais próxima de regiões litorâneas, apesar de existirem alguns registros de criadouros mais distantes da faixa costeira, mas ainda com teor salino. A espécie é encontrada em grande parte da costa atlântica sul-americana, sendo seu limite sul o estado de São Paulo. A importância dessa espécie como vetora é, aparentemente, relacionada a situações de alta densidade (Consoli; Oliveira, 1994; Arruda *et al.*, 1998; Póvoa *et al*., 2000; Forattini, 2002).

Nas regiões de Mata Atlântica, os anofelinos do subgênero *Kerteszia* podem ser responsáveis por surtos ocasionais de malária. Essas espécies têm, como criadouros, plantas que acumulam água (fitotelmatas), como as bromélias, muito comuns nessa região. Os hábitos das espécies de anofelinos podem variar muito em regiões diferentes e ao longo do ano. Assim, estudos para verificar o horário de atividade e comportamento dos anofelinos servem como linha de base para monitorar possíveis mudanças comportamentais ao longo dos anos.

O reconhecimento da área de trabalho com a composição e a caracterização das espécies ocorrentes deve servir de subsídio para a definição de áreas receptivas (áreas onde a presença e a densidade do vetor tornam possível a transmissão autóctone) e, assim, para a tomada de decisões quanto às ações de controle vetorial, bem como para a avaliação dessas atividades.

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre por meio da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, quando infectada pelo *Plasmodium* spp. Ao picar uma pessoa infectada, os plasmódios circulantes no sangue humano, na fase de gametócitos, são sugados pelo mosquito, que atua como hospedeiro principal e permite o desenvolvimento do parasito, gerando esporozoítos no chamado ciclo esporogônico. Por sua vez, os esporozoítos são transmitidos aos humanos pela saliva do mosquito no momento das picadas seguintes. O ciclo do parasito dentro do mosquito tem duração variada conforme as espécies envolvidas, com duração média de 12 a 18 dias, sendo, em geral, mais longo para *P. falciparum* do que para *P. vivax*.

O risco de transmissão depende do horário de atividade do vetor. Os vetores são abundantes nos horários crepusculares, ao entardecer e ao amanhecer. Todavia, são encontrados picando durante todo o período noturno. O horário em que há maior abundância de mosquitos varia de acordo com cada espécie, nas diferentes regiões e ao longo do ano.

Não há transmissão direta da doença de pessoa a pessoa. Outras formas de transmissão, tais como transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas ou transmissão congênita também podem ocorrer, mas são raras.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de acordo com a espécie de plasmódio. Em primoinfectados, para *P. falciparum*, mínimo de sete dias; *P. vivax*, de 10 dias a 30 dias; e *P. malariae*, 18 a 30 dias (WHO, 2018).

PERÍODO DE LATÊNCIA

Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns esporozoítos originam formas evolutivas do parasito denominadas hipnozoítos, que podem permanecer em estado de latência no fígado. Esses hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis, em geral dentro de três a nove semanas, podendo levar de meses a anos após o tratamento para a maioria das cepas de *P. vivax*, quando falha o tratamento radical (tratamento das formas sanguíneas e dos hipnozoítos).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

O mosquito é infectado ao sugar o sangue de uma pessoa com gametócitos circulantes. Os gametócitos surgem na corrente sanguínea em período que varia de poucas horas para o *P. vivax* e de 7 a 12 dias para o *P. falciparum*, a partir do início dos sintomas. Caso não seja adequadamente tratado, o indivíduo pode ser fonte de infecção por até um ano para malária por *P. falciparum*; até três anos para *P. vivax*; e por mais de três anos para *P. malariae*.

SUSCETIBILIDADE, IMUNIDADE, VULNERABILIDADE E RECEPTIVIDADE

Toda pessoa é suscetível. Indivíduos que apresentaram vários episódios de malária podem atingir um estado de imunidade parcial, com quadro oligossintomático, subclínico ou assintomático. Porém, uma imunidade esterilizante, que confere total proteção clínica, até hoje não foi observada.

A vulnerabilidade diz respeito à frequência do fluxo de indivíduos ou de grupos infectados e/ou de mosquitos anofelinos; e é também designada risco de importação. A expressão também pode ser aplicada à introdução de resistência a drogas em uma área específica. A mobilidade da população de regiões endêmicas é um fator importante que influencia na probabilidade de importação do parasito e no surgimento de novos casos de malária em áreas com a presença do vetor.

No que concerne à receptividade de um ecossistema à transmissão da malária, um ecossistema receptivo deve ter a presença de vetores competentes, um ambiente adequado e uma população suscetível.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MALÁRIA NÃO COMPLICADA

Em alguns pacientes, aparecem sintomas prodrômicos, vários dias antes dos paroxismos da doença, a exemplo de náuseas, vômitos, astenia, fadiga e anorexia.

A crise aguda da malária (acesso malárico) caracteriza-se por episódios de calafrio, febre e sudorese. Tem duração variável de 6 a 12 horas e pode cursar com temperatura igual ou superior a 40ºC. Contudo, nem sempre se observa o clássico padrão de febre a cada dois dias (terçã), portanto não se deve aguardar esse padrão característico para pensar no diagnóstico de malária.

Em geral, os paroxismos são acompanhados por cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos. Após os primeiros paroxismos, a febre pode passar a ser intermitente. Nem sempre o quadro clínico é característico da doença. Por essa razão, qualquer pessoa que apresente um dos sintomas descritos anteriormente e que foi exposta à área com risco de transmissão deve procurar um local que realize o diagnóstico para malária. É o retardo no diagnóstico que leva à gravidade da doença.

O quadro clínico da malária depende da espécie do parasito, da quantidade de parasitos circulantes (parasitemia), do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. Gestantes, crianças e primoinfectados estão sujeitos a maior gravidade e devem ser acompanhados preferencialmente por um médico, principalmente se a infecção for por *P. falciparum*, que é responsável pela maioria dos casos letais.

O diagnóstico oportuno e o tratamento correto são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária.

Os sinais e os sintomas provocados por *Plasmodium* não são específicos, assemelhando-se aos de outras doenças febris agudas, tais como dengue, chikungunya, Zika, febre amarela, leptospirose, febre tifóide, infecção urinária, gripe e muitas outras. Essa ausência de especificidade dos sinais dificulta o diagnóstico clínico da doença. Dessa forma, a tomada de decisão para o tratamento da malária deve ser sempre baseada na confirmação laboratorial.

REMISSÃO

Caracteriza-se pelo declínio da temperatura (fase de apirexia). A diminuição dos sintomas causa sensação de melhora no paciente. Contudo, novos episódios de febre podem acontecer em um mesmo dia ou com intervalos variáveis, caracterizando um estado de febre intermitente.

No período de febre intermitente, as principais doenças que se confundem com a malária são: infecções urinárias, tuberculose miliar, salmoneloses septicêmicas, leishmaniose visceral, endocardite bacteriana e leucoses. Todas apresentam febre e, em geral, esplenomegalia. Algumas delas apresentam anemia e hepatomegalia.

MALÁRIA COMPLICADA

O espectro clínico da malária pode variar de manifestações oligossintomáticas (poucos sintomas) até quadros graves e letais. Portanto, é importante que os profissionais de saúde estejam alertas e reconheçam os sinais de malária grave (Quadro 1) para que as medidas adequadas sejam instituídas imediatamente. Observado qualquer sinal de gravidade, deve-se conduzir o paciente de acordo com as orientações para tratamento da malária grave.

QUADRO 1 – Manifestações clínicas e laboratoriais de malária grave

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
• Dor abdominal intensa (ruptura de baço, mais frequente em *P. vivax*)
• Mucosas amareladas, icterícia (não confundir com mucosas hipocoradas)
• Mucosas muito hipocoradas (avaliada fora do ataque paroxístico febril)
• Redução do volume de urina a menos de 400 mL em 24 horas
• Vômitos persistentes que impeçam a tomada da medicação por via oral
• Qualquer tipo de sangramento
• Falta de ar (avaliado fora do ataque paroxístico febril)
• Extremidades azuladas (cianose)
• Aumento da frequência cardíaca (avaliar fora do acesso malárico)
• Convulsão ou desorientação (não confundir com o ataque paroxístico febril)
• Prostração (em crianças)
• Comorbidades descompensadas
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS
• Anemia grave
• Hipoglicemia
• Acidose metabólica
• Insuficiência renal
• Hiperlactatemia
• Hiperparasitemia (> 250.000/mm^3 para *P. falciparum*)

Fonte: Brasil, 2021.

As gestantes, as crianças e as pessoas infectadas pela primeira vez estão sujeitas a maior gravidade da doença, principalmente por infecções pelo *P. falciparum*, que, se não tratadas adequadamente e em tempo hábil, podem ser letais.

Embora a maioria dos casos de malária grave seja causada por infecções por *P. falciparum*, as por *P. vivax* também podem causar doença grave e morte, seja por ruptura espontânea ou traumática do baço, complicações respiratórias ou anemia grave, especialmente em pacientes com doenças concomitantes, pacientes debilitados e desnutridos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da malária é uma estratégia para o controle e a eliminação da doença, imprescindível para o tratamento dos pacientes de forma adequada. É recomendado que o diagnóstico da malária seja realizado em tempo oportuno (24 horas a partir do início dos sintomas), a fim de evitar formas graves, óbitos pela doença e contribuir para a interrupção da transmissão. Dentro dos métodos de diagnóstico utilizados atualmente no Brasil, destacam-se as técnicas por microscopia, por meio da gota espessa e do esfregaço delgado como métodos de rotina e testes de diagnóstico rápido (TDR; imunocromatográficos) em áreas ou situações em que não seja possível realizar microscopia de maneira oportuna. Métodos moleculares de diagnóstico baseados na detecção de DNA do parasito,

tal como a reação em cadeia da polimerase (PCR), têm sido utilizados para a identificação de espécies de *Plasmodium* e infecções mistas. Resultados positivos em qualquer destes exames deve resultar prontamente em tratamento adequado.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico correto da infecção malárica só é possível pela demonstração do parasito, ou de antígenos relacionados, no sangue periférico do paciente, pelos métodos diagnósticos especificados a seguir:

- **Gota espessa:** é o método amplamente adotado no Brasil para o diagnóstico da malária. É um método simples, eficaz, de baixo custo e de fácil realização. Quando executado adequadamente, é considerado padrão-ouro pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A técnica baseia-se na visualização do parasito por meio de microscopia óptica, após coloração com corante vital (azul de metileno e Giemsa), permitindo a diferenciação específica dos parasitos, a partir da análise da sua morfologia, e dos seus estágios de desenvolvimento encontrados no sangue periférico.
- A determinação da densidade parasitária, útil para a avaliação prognóstica, deve ser realizada em todo paciente com malária, especialmente nos portadores de *P. falciparum*. Por meio dessa técnica, é possível detectar outros hemoparasitos, tais como *Trypanosoma* sp. e microfilárias.
- **Esfregaço delgado:** apresenta baixa sensibilidade. Estima-se que a gota espessa é cerca de 30 vezes mais eficaz na detecção da infecção malárica. Porém, esse método permite, com mais facilidade, a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise de sua morfologia e das alterações provocadas no eritrócito infectado.
- **Testes rápidos para a detecção de componentes antigênicos de plasmódio:** testes imunocromatográficos são métodos de diagnóstico rápido de malária. São realizados em fitas de nitrocelulose contendo anticorpo monoclonal contra antígenos específicos do parasito. Em caso de parasitemia superior a 100 parasitos/µL, podem apresentar sensibilidade de 95% ou mais quando comparados à gota espessa. Grande parte dos testes hoje disponíveis discrimina, especificamente, o *P. falciparum* das demais espécies. Em função da praticidade e da facilidade de realização, são úteis para o diagnóstico em situações em que não é possível a realização do exame da gota espessa por microscopista certificado e com monitoramento de desempenho, como áreas longínquas e de difícil acesso aos serviços de saúde, áreas de baixa incidência da doença e períodos em que não há microscopistas nos serviços (em fins de semana e à noite, por exemplo). Esses testes não avaliam a densidade parasitária nem a presença de outros hemoparasitos e não devem ser usados para controle de cura, devido à possível persistência de partes do parasito, após o tratamento, levando a resultado falso-positivo.

Outros tipos de diagnóstico:

- **Diagnóstico por técnicas moleculares:** as técnicas moleculares mais utilizadas para o diagnóstico da malária são o PCR (reação em cadeia da polimerase) convencional e o PCR em tempo real (*real-time* PCR). Em função do custo, da dificuldade em sua interpretação, da falta de infraestrutura e da demora para emissão do resultado, não é método diagnóstico rotineiro. Entretanto, quando realizado, deverá gerar notificação independentemente do resultado; e, nos casos de resultado positivo, confirma o diagnóstico de malária, e o paciente deve receber o tratamento apropriado. É um método eficaz na detecção de infecções de baixa parasitemia, que são difíceis de serem detectadas pelos demais métodos.

- A sorologia não deve ser realizada no caso de suspeita de malária. O resultado é relacionado a exposição prévia e é restrito a inquéritos soroepidemiológicos e a estudos científicos. Sua solicitação, no contexto clínico, leva a retardo no diagnóstico e maior risco de complicações.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é feito com febre tifóide, dengue, febre amarela, leptospirose, hepatite infecciosa, leishmaniose visceral, doença de Chagas aguda, febres hemorrágicas e outros processos febris.

Na fase inicial, principalmente na criança, a malária confunde-se com outras doenças infecciosas dos tratos respiratório, urinário e digestivo, seja de etiologia viral ou bacteriana.

No período de febre intermitente, as principais doenças que se confundem com a malária são: infecções urinárias, tuberculose miliar, salmoneloses septicêmicas, leishmaniose visceral, endocardite bacteriana e leucoses. Todas apresentam febre e, em geral, esplenomegalia. Algumas delas apresentam anemia e hepatomegalia.

Informações mais detalhadas sobre o diagnóstico da malária podem ser consultadas no link http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_malaria_2ed.pdf (Brasil, 2009b).

TRATAMENTO

A partir do diagnóstico oportuno, o tratamento adequado e imediato é o meio para cura, redução da gravidade e letalidade, eliminação dos gametócitos para a interrupção da transmissão.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O tratamento visa atingir o parasito em pontos-chaves do desenvolvimento, didaticamente dividido em:

- Interromper o ciclo das formas sanguíneas (esquizogonia sanguínea), responsável pela patogenia e por manifestações clínicas da infecção.
- Destruir as formas hepáticas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, visando evitar as recaídas.
- Interromper a transmissão do parasito por meio do uso de medicamentos que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos).

Para atingir esses objetivos, diversos medicamentos são utilizados. Cada um deles atua de forma específica para impedir o desenvolvimento do parasito no hospedeiro.

As orientações para os profissionais de saúde, assim como as orientações para o manejo clínico de tratamento adequado da malária, estão contidas no *Guia de Tratamento da Malária no Brasil* (Brasil, 2021), fundamentado na revisão das melhores e atuais evidências sobre a eficácia e a segurança das drogas antimaláricas (Brasil, 2021). Os medicamentos descritos a seguir constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2022* (Brasil, 2022a).

É de grande importância que todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento da malária, desde o agente comunitário de saúde (ACS) até o médico, orientem corretamente, com uma linguagem compreensível, os pacientes e seus acompanhantes, para que o tratamento seja completado adequadamente. Os medicamentos antimaláricos são disponibilizados gratuitamente em todo o território nacional, em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Os esquemas terapêuticos dependem da espécie de *Plasmodium*, da idade e do peso do paciente, e de condições como gravidez e gravidade do paciente.

Plasmodium falciparum não complicado

São utilizados os medicamentos:

- Arteméter + lumefantrina (AL)
- Artesunato + mefloquina (ASMQ)
- Primaquina

Plasmodium vivax e *Plasmodium ovale* não complicado

O objetivo do tratamento de *P. vivax* e *P. ovale* é curar tanto a forma sanguínea quanto a forma hepática – chamada de cura radical –, e assim prevenir recaída e recrudescência. Dessa maneira, é usada a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina.

- Cloroquina (CQ): 150 mg
- Primaquina: 5 mg (infantil) e 15 mg (adulto)

Plasmodium malariae

- Cloroquina (CQ)

Malária mista

- Arteméter + lumefantrina (AL)
- Artesunato + mefloquina (ASMQ)
- Primaquina

Malária grave

- Artesunato por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM)

> Para gestantes, puérperas até um mês após o parto e crianças menores de 6 meses, é contraindicada a primaquina.

As terapias combinadas com artemisinina (ACT) incluem arteméter + lumenfantrina e artesunato + mefloquina. São medicamentos com compostos derivados de artemisinina e disponibilizados em uma cartela individual, em quatro tipos de embalagem, de acordo com o peso ou a idade das pessoas.

CONTROLE DE CURA

Recomenda-se o controle de cura, por meio da lâmina de verificação de cura (LVC), para todos os casos de malária. O controle de cura tem como objetivos verificar a redução progressiva da parasitemia, observar a eficácia do tratamento e identificar recorrências oportunamente. Recomenda-se a realização de LVC da seguinte forma:

- *P. falciparum*: em 3, 7, 14, 21, 28 e 42 dias após o início do tratamento.
- *P. vivax* ou mista: em 3, 7, 14, 21, 28, 42 e 63 dias após o início do tratamento.

O dia em que o diagnóstico é realizado e em que se inicia o tratamento é considerado como dia zero (D0). Por exemplo, se o tratamento se iniciou no dia 2 de agosto, esse dia é considerado D0; três dias após o início do tratamento será o dia 5 de agosto (D3). A periodicidade da realização da LVC deverá considerar a capacidade operacional local, devendo ser priorizadas em D3 e D28 para infecções por *P. vivax* (CQ), *P. falciparum* ou mista (AL), ou D3 e D42 para infecções por *P. falciparum* ou mista (ASMQ).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Estimar a magnitude da morbidade e da mortalidade da malária.
- Identificar grupos, áreas e períodos de maior risco.
- Detectar precocemente surtos.
- Investigar autoctonia de casos em áreas onde a transmissão está interrompida.
- Recomendar as medidas necessárias para prevenir ou reduzir a ocorrência da doença.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Toda pessoa residente em (ou que tenha se deslocado para) área onde haja possibilidade de transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre, acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaleia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa submetida ao exame para malária durante investigação epidemiológica.

Podem surgir casos com início dos sintomas em período superior a 30 dias após contato com áreas de transmissão de malária, assim como casos de malária decorrentes de transmissão não vetorial.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo para malária. Quando houver forte evidência epidemiológica, deve-se repetir o exame em 24 ou 48 horas, ou até a confirmação de outra doença.

Confirmado

Critério clínico-laboratorial

Toda pessoa cuja presença de parasito no sangue, assim como a espécie, tenha sido identificada por meio de exame laboratorial (lâmina, TDR ou PCR).

Um caso de malária pode ser classificado como autóctone, importado, índice, induzido, introduzido, recidivado ou recrudescente (dependendo da origem da infecção); e como sintomático ou assintomático. Nos contextos de controle da malária, um "caso" é a ocorrência de infecção confirmada por malária com ou sem sintomas. Dessa forma, os casos podem ser classificados de acordo com uma das categorias a seguir, conforme o local ou modo de infecção:

- **Importado**
  Caso de malária em que a infecção foi adquirida fora da área em que é diagnosticada.
- **Índice**
  Um caso em que as características epidemiológicas desencadeiam casos adicionais ou detecção de infecção. A expressão "caso-índice" também é usada para designar o caso identificado como a origem da infecção de um ou vários casos introduzidos.
- **Autóctone**
  Caso adquirido localmente, transmitido por mosquito.
- **Induzido**
  Caso cuja origem pode ser atribuída a uma transfusão de sangue ou a outra forma de inoculação parenteral do parasito, mas não à transmissão por uma inoculação natural transmitida por mosquito.

  Obs.: em infecções controladas por malária em humanos em pesquisa de malária, a infecção por parasito pode ter origem em esporozoítos inoculados, sangue ou mosquitos infectados.
- **Introduzido**
  Caso contraído localmente, com fortes evidências epidemiológicas ligando-o diretamente a um caso importado conhecido (transmissão local de primeira geração).

  Esta classificação é importante para análises epidemiológicas, identificação de possíveis portadores de gametócitos e sem sintomatologia, e também para a contenção da transmissão da malária.

Os casos também são classificados de acordo com a existência ou não de sintomas em:

- **Sintomático**
  Caso de malária em que a parasitemia é acompanhada por sintomas da doença.
- **Assintomático**
  Caso de malária em que a presença de parasitos assexuados no sangue não é acompanhada de sintomas da doença.

Se o paciente já teve malária, o caso será classificado em:

- **Recidiva ou recorrência**
  Reaparecimento de parasitemia assexuada com ou sem sintomas após tratamento, devido à recrudescência, à recaída (apenas em infecções por *P. vivax* e *P. ovale*) ou a uma nova infeção.

- **Recaída**
  Recorrência de parasitemia assexuada em infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* decorrentes de hipnozoítos.

  Nota: a recaída ocorre quando a infecção no sangue foi eliminada, mas os hipnozoítos persistem no fígado e amadurecem para formar esquizontes hepáticos. Após um intervalo, geralmente de três semanas a um ano, os esquizontes hepáticos se rompem e liberam merozoítas na corrente sanguínea (White, 2011).

Os casos identificados em até um ano após a infecção primária, nas áreas fora da região amazônica, devem ser considerados como recaídas, quando a investigação epidemiológica indicar que eles não tiveram contato subsequente com área de possível transmissão de malária. A malária por *P. ovale*, vista raramente somente em casos importados, também pode levar a recaídas. Uma vez que a recaída diz respeito à reativação de hipnozoítos, não se aplica à malária por *P. falciparum* ou por *P. malariae*.

- **Recrudescência**
  Recorrência de parasitemia assexuada do(s) mesmo(s) genótipo(s) que causou a doença original, devido à depuração incompleta de parasitos assexuados após tratamento antimalárico.

  Nota: recrudescência é diferente de reinfecção com um parasito do mesmo ou de diferente(s) genótipo(s) e recaída em infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.

- **Reinfecção**
  Trata-se de uma nova infecção que segue uma infecção primária; pode ser distinguida do recrudescimento pelo genótipo do parasito, que é frequentemente (mas nem sempre) diferente do que causou a infecção inicial. Na prática, é muito difícil de ser diferenciada, e, como veremos adiante, considera-se o tempo entre a primeira malária até a recidiva para determinar se é ou não reinfecção.

NOTIFICAÇÃO

A malária é doença de notificação compulsória desde 1961, quando foi publicada a primeira Lista Nacional de Doenças e Agravos de Notificação, por meio do Decreto n.º 49.974-A, de 21 de janeiro de 1961. Atualmente, a notificação deve ser feita às autoridades de saúde de forma compulsória imediata, ou seja, em até 24 horas, na região extra-amazônica, e de forma compulsória na região amazônica, ou seja, em até sete dias. A notificação deve ser feita tanto pela rede pública como pela rede privada (Brasil, 2017b).

PREENCHIMENTO DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO

Todos os campos da ficha devem ser criteriosamente preenchidos e digitados oportunamente. Devem ser evitadas duplicidades de registros e dados inconsistentes. Para garantir uma boa qualidade da informação, é necessária a avaliação sistemática e periódica dos dados coletados e digitados. Tal avaliação deve ser realizada em todos os níveis do sistema.

Região amazônica

A malária é uma doença de notificação compulsória regular, e todo caso suspeito deve ser notificado em até sete dias às autoridades de saúde pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – Malária (Sivep-Malária) (Brasil, 2017b). Para notificação no Sivep-Malária, utiliza-se a Ficha de

Notificação e Investigação de Malária, disponível na seção "Notificação da malária" da página web https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/malaria. É necessário registrar também todos os exames de controle de cura (LVC). O resultado do diagnóstico, bem como o tratamento em caso de diagnóstico positivo para malária, também fica registrados no sistema.

Região extra-amazônica

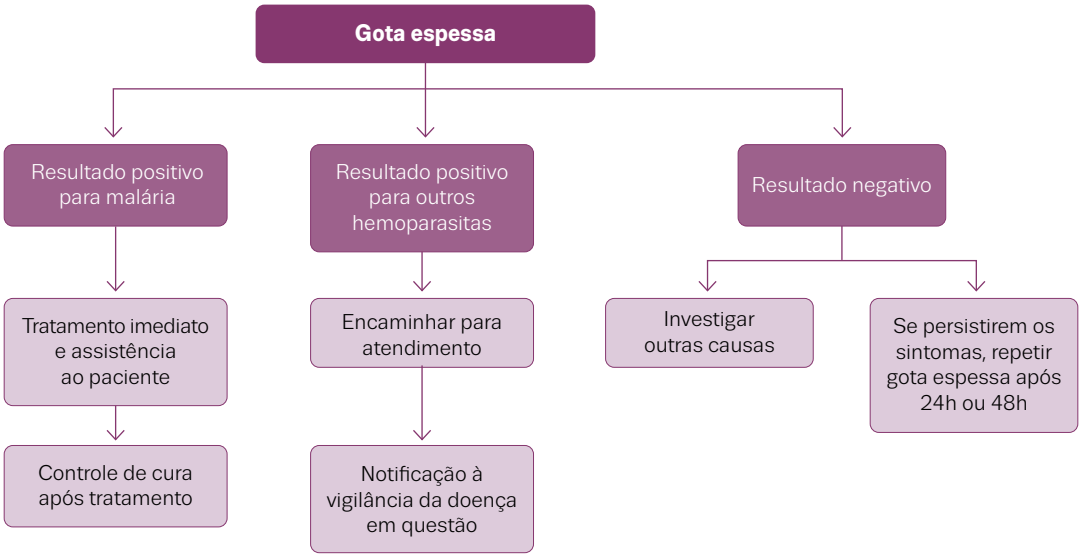
A malária é uma doença de notificação compulsória imediata, portanto todo caso suspeito deve ser notificado às autoridades de saúde em até 24 horas, pelo meio mais rápido disponível (telefone, fax, e-mail). A notificação também deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Notificação e Investigação de Malária, disponível na seção "Notificação da malária" da página web https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/m/malaria. O encerramento do registro da notificação deve ser completado, no sistema, no prazo máximo de 60 dias. Devem-se registrar também todos os exames de controle de cura.

MEDIDAS A SEREM ADOTADAS APÓS A SUSPEIÇÃO DE UM CASO

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

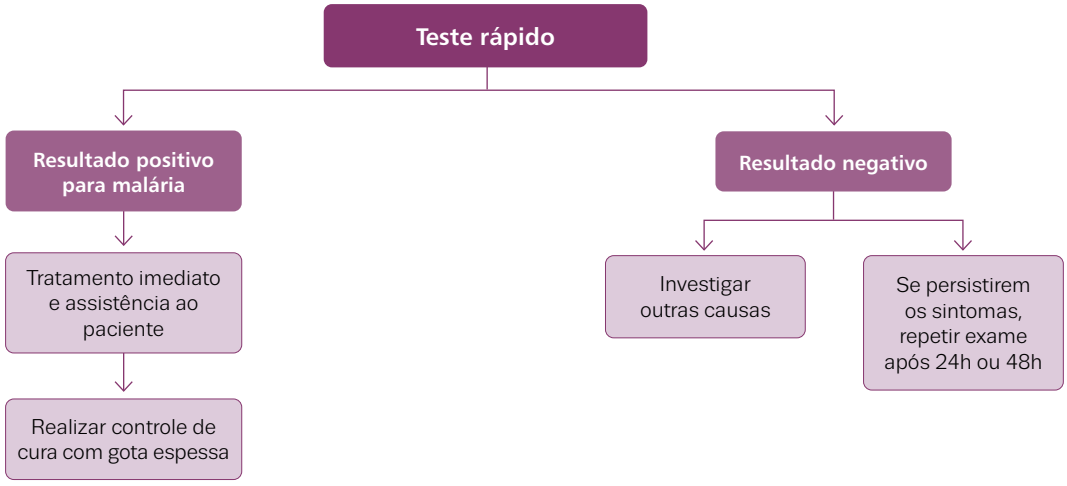
A primeira medida é realizar o diagnóstico do paciente por meio da gota espessa, esfregaço ou teste rápido (Figuras 1 e 2), em menos de 24 horas. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as orientações do *Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária* (Brasil, 2009b).

FIGURA 1 – Algoritmo de decisão após realização da gota espessa



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

FIGURA 2 – Algoritmo de decisão após a realização do teste rápido



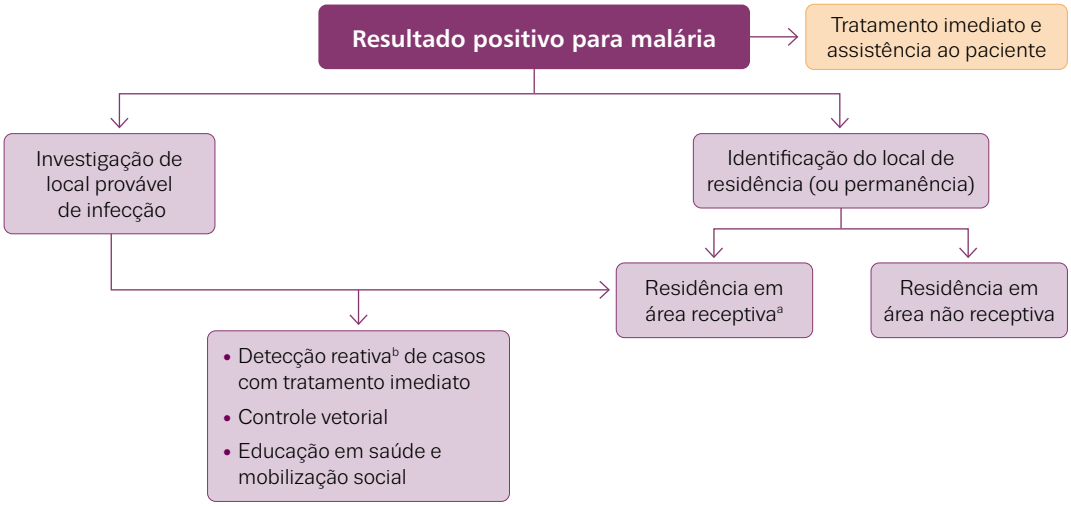
Fonte: DEDT/SVSA/MS.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O principal objetivo da investigação do caso é a identificação do local onde mais provavelmente ocorreu a transmissão e se a área de residência do paciente é receptiva, uma vez que esta informação irá nortear as atividades de prevenção e de controle da doença. A investigação deve ser feita mediante entrevista com o paciente, familiares, responsáveis ou pessoas da comunidade (Figura 3).

FIGURA 3 – Algoritmo de investigação a partir de um caso novo de malária



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

[a] Área receptiva: área onde existe a possibilidade de transmissão de malária pela presença do mosquito vetor.

[b] Detecção reativa: a busca de possíveis casos de malária pode ser feita pelo exame de indivíduos sintomáticos ou não, em um raio de 1 km do caso, que pode ser estendido de acordo com a capacidade operacional e da densidade de casas.

Além da identificação do tipo de caso (suspeito, confirmado, autóctone, importado, índice, introduzido, induzido, sintomático, assintomático), alguns conceitos devem ser considerados nas investigações da malária: receptividade (presença e densidade do vetor que tornam possível a transmissão autóctone) e vulnerabilidade (relacionada à chegada ou ao retorno de portadores de malária, oriundos de áreas endêmicas, que contribuem para iniciar ou reintroduzir a transmissão autóctone em áreas anteriormente sem transmissão de malária).

As possibilidades de transmissão não vetorial, apesar de raras, também devem ser consideradas na investigação em que um contato com área de transmissão vetorial não foi identificado.

Identificação do paciente

Durante a entrevista com o paciente, faz-se necessário conhecer e entender o comportamento da população local. Alguns grupos de risco devem ser identificados nesse momento, como gestantes, crianças e idosos. Além disso, outros aspectos são relevantes para a identificação da população que reside em áreas de risco de malária, bem como características demográficas, como faixa etária, sexo, raça/cor, nível de escolaridade, além de atividades econômicas (ocupação) que podem aumentar a exposição e o risco de malária.

Após o diagnóstico positivo para malária, o tratamento específico deve ser iniciado imediatamente e a necessidade de hospitalização deve ser considerada, caso haja sinal de gravidade ou risco para o paciente.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Os dados clínicos e epidemiológicos são coletados a partir da entrevista com o paciente ou responsável, com base na ficha de notificação. A coleta dos dados é fundamental para identificação do local provável de infecção (LPI), da população sob risco de contrair a doença, o tempo oportuno para o diagnóstico e o tratamento e o direcionamento das ações de prevenção, controle e eliminação da malária, entre outros.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

A primeira medida é realizar o diagnóstico do paciente por meio da gota espessa, esfregaço ou teste rápido (Figuras 1 e 2), em menos de 24 horas do início dos sintomas. O diagnóstico deve ser feito de acordo com as orientações do *Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária* (Brasil, 2009b).

Para identificação da área de transmissão

Deve-se levar em consideração que a transmissão se deu entre uma e duas semanas antes do início dos sintomas e que os horários de maior possibilidade de transmissão são o entardecer e todo o período da noite até o amanhecer. Informações entomológicas locais são importantes para ajudar a elucidar o LPI, caso estejam disponíveis.

Em situações nas quais o indivíduo não resida em área de transmissão, ou habitualmente não permaneça em sua residência no período da noite, devem ser considerados os deslocamentos para outras localidades para lazer ou trabalho, incluindo municípios ou países onde exista transmissão de malária. É importante identificar o LPI da forma mais precisa possível.

As atividades de trabalho ou lazer que contribuíram com a maior exposição do paciente ao vetor devem ser investigadas. Essas atividades, no caso do Sivep-Malária, serão registradas no item "Principal atividade nos últimos 15 dias" da ficha de notificação. Notar que o período de início de sintomas deve ser considerado na investigação do local provável de infecção[6].

Devido à persistência da transmissão em alguns focos de malária na região extra-amazônica (ainda que com baixa ocorrência), esses devem ser considerados na investigação do LPI, uma vez que surtos de malária podem ocorrer em áreas sem registro prévio de casos autóctones.

Para determinação da extensão da área de transmissão (não é uma estratégia normalmente possível em locais de moderada a alta transmissão)

Como resposta à notificação de um ou mais casos de malária e determinação do local de transmissão, faz-se a detecção ou a busca ativa (BA) de outros casos, sintomáticos ou não. Propõe-se a realização da detecção ativa (reativa), em um raio a partir do LPI e do local de residência do caso, quando esta estiver em área receptiva. Para a extensão da BA, deve ser considerada a capacidade operacional para a busca e para a leitura dos exames, podendo variar de um raio de 500 metros ou 100 exames na área urbana (coletados em área de risco identificada a partir do caso), e de um raio de busca de 1 km a 2 km em área rural, devendo ser priorizados pelo menos os membros do domicílio do caso-índice (sintomáticos ou assintomáticos) (Brasil, 2008a).

O primeiro ciclo de BA deve ser iniciado no LPI logo após a detecção do caso, a fim de serem identificados outros indivíduos potencialmente infectados na área. O segundo e o terceiro ciclos de detecção ativa devem ser feitos, tanto no LPI quanto no local de residência, quando este for em área receptiva, levando-se em consideração o período para o surgimento de novos casos a partir do(s) caso(s) inicialmente identificado(s). Dessa forma, devem ser considerados o período necessário para o desenvolvimento do parasito no mosquito (10 a 18 dias) e o período de incubação, que varia de acordo com a espécie de plasmódio. Os intervalos entre os ciclos devem considerar as espécies.

Em casos importados, uma vez que o LPI se encontra em outro município e muitas vezes em outro país, não se realiza o primeiro ciclo de BA. Mantêm-se o segundo e o terceiro ciclos, caso o local de residência seja área receptiva.

Se, durante a detecção ativa, forem identificados novos indivíduos com o parasito, novos ciclos de detecção ativa devem ser feitos a partir desses novos casos, até que não sejam identificados mais indivíduos parasitados. Devido à característica que o hipnozoíto da malária por *P. vivax* tem de permanecer em estado de latência no fígado do paciente por longos períodos, a área deve ser monitorada por no mínimo seis meses.

Coleta e remessa de material para exames

Em complementação, na rede diagnóstica por microscopia deve ser usado o teste rápido. Se houver necessidade de enviar ao laboratório mais próximo para o diagnóstico deve ser observado o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento em menos de 48 horas. Além disso, em alguns casos, é necessário o envio de material para centros ou laboratórios de referência, em geral em papel filtro ou a própria lâmina, para exame de PCR ou revisão da lâmina por microscopista revisor, respectivamente (Brasil, 2009b).

Análise de dados

A análise dos dados da notificação permite a avaliação da magnitude, segundo as características de pessoa, tempo e lugar. A equipe de vigilância na esfera municipal, ou nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (Dsei), deverá fazer análise contínua dos dados para caracterizar a transmissão e serem adotadas as medidas adequadas e oportunas ao controle da malária, conforme as características epidemiológicas de cada localidade. Essas ações serão constantemente reavaliadas para avaliação do impacto sobre a transmissão da doença e redirecionamento, caso necessário.

As principais informações geradas pela análise dos dados são:

- Distribuição da doença por espécie, sexo, faixa etária, LPI e período da ocorrência.
- Análise da situação da doença, segundo os indicadores de risco de transmissão (incidência parasitária anual (IPA) de malária, percentual de *P. falciparum*, mortalidade e letalidade).
- Estratificação das localidades prioritárias.
- Oportunidade dos dados, do diagnóstico e do tratamento.
- Adequação do tratamento, tempo entre sintoma e diagnóstico.
- Descrição de fatores determinantes e condicionantes envolvidos na transmissão.
- Indicadores entomológicos.
- Infraestrutura de serviços disponíveis.

A divulgação permanente das informações geradas e de ações desencadeadas por essas análises pode ser feita por meio de oficinas de trabalho, reuniões de avaliação, boletins epidemiológicos, seminários, congressos e publicações científicas.

Diagrama de controle

O diagrama de controle é uma ferramenta estatística que possibilita detectar precocemente mudanças na incidência esperada de uma doença em um determinado local e período. Para o uso dessa técnica, calcula-se o nível endêmico de malária para determinado local, utilizando-se como referência uma série histórica da incidência dos casos do local. São definidos um limite superior e um limite inferior para cada período. O número de casos atual plotado no diagrama de controle permite a interpretação da situação atual de transmissão.

- Registro de casos acima do limite superior: indica possível ocorrência de epidemia ou surto de malária no município e deve gerar investigação imediata para ação de contenção de forma oportuna.
- Registro de casos abaixo do limite inferior: indica padrão de notificação inferior ao esperado, o que pode ser uma real redução de casos, subnotificação ou, ainda, atraso no envio das informações ao módulo on-line do Sivep-Malária.
- Registro de casos entre o limite superior e limite inferior: pode-se deduzir que o resultado está dentro do esperado quando o sistema de notificações está sendo alimentado adequadamente pelo município ou pelo estado. Caso não tenha uma boa oportunidade (>90% dos dados no Sivep-Malária por SE), considera-se que os dados estejam incompletos e, provavelmente, a detecção de surtos/epidemias ocorrerá de forma tardia, por meio do diagrama de controle. Daí a importância de registrar, em tempo oportuno, os dados no Sivep-Malária, para que o processo de monitoramento de surtos/epidemias de malária seja de boa qualidade.

O diagrama de controle, atualizado diariamente, está disponível no site da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e no Sivep-Malária, e pode ser analisado para cada um dos municípios da região amazônica, bem como para cada um dos estados.

> A qualidade da informação do diagrama de controle é dependente da oportunidade de digitação dos dados. Digitação com atraso não permite a identificação do surto em tempo de permitir a ação correta para sua eliminação/controle.

Encerramento de casos

Na região amazônica, a própria ficha de notificação do Sivep-Malária é em geral o encerramento do caso. Algumas vezes, há continuidade da investigação. Por sua vez, na região extra-amazônica, há o local para registrar o encerramento do caso e o desfecho na ficha do Sinan.

Relatório final

Em investigação de surto, principalmente na região extra-amazônica, deve-se elaborar um relatório descrevendo todos os passos da investigação. É importante que o relatório apresente as etapas da investigação, os tempos e as datas específicas de cada intervenção, os dados analisados, os resultados obtidos por meio das ações de prevenção e de controle da doença, além das recomendações e da conclusão da investigação. O intuito é apoiar a equipe local com o documento elaborado, manter histórico de casos e surtos em determinadas áreas, e proporcionar a divulgação das atividades realizadas em campo para contenção do surto.

VIGILÂNCIA DE OUTROS HEMOPARASITOS

Na estrutura da vigilância do Programa de Malária, existe uma integração com as vigilâncias de doença de Chagas e de filariose. Os profissionais de saúde responsáveis por realizar o diagnóstico de malária vêm sendo capacitados para identificar *Trypanosoma* sp. e microfilárias na gota espessa. A partir da detecção de um desses hemoparasitos, deve-se fazer a notificação imediata para a vigilância dessas doenças, além de se encaminhar o paciente para esclarecimento diagnóstico e tratamento em uma unidade de referência. Essa ação integrada possibilita detecção imediata de hemoparasitos, oportunizando o tratamento, o que pode mudar o prognóstico de pacientes com doença de Chagas aguda.

AÇÕES INTEGRADAS NA SAÚDE INDÍGENA

A articulação das ações realizadas por diferentes entes do setor da saúde garante o fortalecimento da assistência à saúde de grupos da sociedade distintos. Dessa forma, no que tange ao desenvolvimento das ações para o controle e a eliminação da malária em áreas indígenas, torna-se fundamental a integração das estratégias preconizadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA/MS) e a Secretaria Especial de Saúde Indígena (Sesai/MS) (Paim, 1994; Mendes, 1996; Brasil, 2020).

A responsabilidade pela execução das ações de prevenção e de controle da malária nas áreas indígenas é da Sesai e dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (Dsei), que apresentam em sua

estrutura organizacional os polos-base, as Casas de Saúde Indígena e as Unidades Básicas de Saúde Indígena. A SVSA, por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM), tem a responsabilidade de apoiar a gestão de insumos para o diagnóstico e o tratamento da doença por meio das programações de antimaláricos, dos testes de diagnóstico rápido e do controle vetorial, além de fornecer as diretrizes técnicas nacionais para o controle da malária (Brasil, 2009a, 2009b, 2020).

É sabido que a gestão dos insumos ainda carece da devida atenção em relação a sua efetiva implementação nas regiões endêmicas para a malária. Para que seja realizada de forma adequada e completa, a gestão dos insumos necessita da alimentação correta dos dados no Sivep-Malária, bem como nos Vetores-Malária. O aprimoramento na utilização desses sistemas garante a organização dos estoques de medicamentos antimaláricos, dos testes de diagnóstico rápido, dos mosquiteiros etc. O PNCM reforça, de forma contínua, com a Sesai e os Dsei, a importância do uso correto do Sivep-Malária e dos Vetores-Malária, no intuito do aprimoramento do fluxo das atividades relacionadas à malária (Brasil, 2020).

Outro ponto de suma importância no controle da malária nas áreas indígenas refere-se à oferta do diagnóstico e do tratamento oportunos e adequados, que é em muitas vezes reduzida, principalmente em função das grandes distâncias, do acesso remoto às áreas e da dispersão da população. Essas características, somadas às entradas e à permanência das equipes de saúde em campo, refletem em intervalos entre o início dos sintomas e o início do tratamento maiores quando comparados às áreas não indígenas. Essa demora do atendimento ao paciente favorece a manutenção do ciclo de transmissão do patógeno causador da malária nas localidades endêmicas. Por isso, ações de busca ativa e a readequação da rede de diagnóstico são importantes estratégias para melhorar a oportunidade e o acesso ao diagnóstico em áreas indígenas (Brasil, 2009a, 2020).

AÇÕES INTEGRADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

O SUS apresenta três níveis de atenção à saúde: o primário, o secundário e o terciário. A Atenção Primária à Saúde (APS) é considerada a porta de entrada para o serviço de saúde com uma estrutura composta por Unidades Básicas de Saúde, que são capazes de solucionar até 85% dos problemas de saúde da população (Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2019). As ações devem ser desenvolvidas em âmbito individual e coletivo, considerando as especificidades dos territórios, a partir das estratégias de promoção, de prevenção, de proteção, de diagnóstico, de tratamento, de reabilitação, de redução de danos, de cuidados paliativos e vigilância em saúde, na perspectiva do conceito ampliado de saúde e dos condicionantes e Determinantes Sociais da Saúde (DSS) (Brasil, 2017a, 2017c). Gestantes em locais endêmicos devem fazer gota espessa ou teste rápido rotineiramente nas visitas de pré-natal.

A Região Norte tem algumas dificuldades no que diz respeito à acessibilidade, como aspectos geográficos, socioeconômicos e culturais, que podem impactar a utilização dos serviços de saúde pelos grupos populacionais de cada área (Garnelo *et al.*, 2018). Esse fato interfere diretamente na realização das ações de prevenção e de controle da malária, pois há o impacto principalmente no intervalo do tempo entre o início dos sintomas até a oportunidade do diagnóstico e tratamento correto, acarretando a manutenção do ciclo de transmissão da malária e a evolução para as formas graves da doença, podendo levar ao óbito (Brasil, 2022c).

Dessa forma, para que haja maior efetividade na execução das estratégias de controle da malária, é necessária a consolidação da integração da APS com a vigilância em saúde, para a obtenção de

resultados que contemplem as necessidades da população, considerando as especificidades locais e regionais, e que atue no enfrentamento dos fatores de risco à saúde (Brasil, 2017b, 2017a).

Com a aprovação da Política Nacional de Atenção Básica (Pnab), por meio da Portaria n.º 2.436, de 21 de setembro de 2017, foram definidas as responsabilidades dos profissionais da Atenção Primária à Saúde (agente comunitário de saúde – ACS; agente de combate às endemias – ACE; e microscopistas), no que tange às ações de controle da malária (Brasil, 2018). A Pnab também proporcionou a readequação dos processos de trabalho das equipes, possibilitando a integração dos profissionais de diferentes áreas e oportunizando a integralidade do cuidado (Brasil, 2017a, 2017c).

A malária durante a gravidez é um grande risco para a gestante, o feto e o recém-nascido. Em áreas com transmissão instável, como na região amazônica do Brasil, além da anemia materna e baixo peso ao nascer, a malária na gestação está associada a abortos, natimortos, partos prematuros, retardo do crescimento intrauterino e malária grave. O diagnóstico oportuno e o tratamento correto são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a mortalidade pela doença (Brasil, 2022d).

A atuação conjunta do ACS e do ACE é essencial para o desenvolvimento das atividades de prevenção e controle da malária, atuando principalmente no processo de territorialização, no mapeamento das áreas adstritas, na identificação dos criadouros naturais e artificiais, nas ações de educação em saúde, no diagnóstico e no tratamento em tempo oportuno e adequado nas regiões endêmicas para malária, entre outras ações (Brasil, 2017a, 2017c) (Figura 4).

A compreensão dos problemas de saúde de uma determinada população parte da concepção ampliada do seu território, para a identificação e a intervenção sobre os DSS e a implementação de estratégias de controle das doenças. Entende-se que o território deve ser compreendido não apenas como espaço geográfico, mas em um território social, político, administrativo, econômico, cultural, que está em constante transformação, produzindo impactos e efeitos à saúde humana (Monken; Barcellos, 2005).

Nesse sentido, para que ocorra a consolidação da integração da APS com a Vigilância em Saúde, em 2019, iniciou-se a discussão entre a SVSA e a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (Saps) para revisão dos critérios de repasse financeiro e a efetiva integração do diagnóstico de malária na ESF, mas ainda existem lacunas para instituir os processos de trabalho que consigam de fato consolidar essa integração nas unidades federativas e nos municípios.

FIGURA 4 – Ações produzidas pela institucionalização da Integração da Atenção Primária à Saúde e Vigilância em Saúde para o controle da malária

Fonte: adaptado de Brasil, 2022c.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

A Vigilância Entomológica para malária é um dos componentes do programa de controle de malária; subsidia e orienta diretamente o componente de controle vetorial. Para tanto, devem-se buscar informações regulares referentes à biologia e ao comportamento do vetor, capazes de direcionar as estratégias de controle vetorial disponíveis, com vista a aumentar sua efetividade.

Os parâmetros entomológicos são informações complementares aos dados epidemiológicos e geográficos para a escolha das intervenções, a análise da dinâmica da transmissão e a avaliação do impacto das medidas implementadas. Dados recentes de um município, obtidos por outros organismos ou instituições, podem vir a agregar informações importantes para o desenvolvimento do trabalho local, bem como direcionar, avaliar e monitorar as atividades de controle vetorial realizadas.

As populações de vetores são fortemente influenciadas pela interação com o ambiente e com humanos. Dessa forma, são importantes a observação e o registro de características ambientais das áreas prioritárias para malária, como mudanças climáticas, alterações de corpos hídricos, áreas desmatadas, movimentos populacionais, entre outros.

Outro objetivo do monitoramento entomológico é subsidiar e orientar a tomada de decisões na esfera federal quanto à seleção de produtos para controle de vetores, mudanças nas políticas de manejo de inseticidas e nas diretrizes nacionais de controle vetorial.

Todas as atividades desse monitoramento devem ser registradas nas fichas do Sistema de Informações e Controle de Vetores (Vetores-Malária) e digitadas no sistema.

NA REGIÃO AMAZÔNICA

A Vigilância Entomológica em áreas endêmicas para malária requer a medição e o monitoramento permanente de alguns parâmetros entomológicos.

A definição dos pontos de monitoramento deve priorizar áreas com maior número de casos autóctones e, também, áreas com uso intensivo de inseticidas. A frequência de monitoramento de cada ponto deve, idealmente, possibilitar o registro e a observação das variações sazonais, acompanhando as mudanças na dinâmica do ciclo das águas no período de um ano. O planejamento desse monitoramento deve levar em consideração a capacidade operacional dos programas de malária municipais e estaduais, a fim de se garantirem a cobertura e a frequência necessárias nos pontos prioritários.

A medição dos indicadores entomológicos deve ser feita duas a três vezes ao ano, de acordo com o tipo de indicador. A escolha do momento para essa atividade deve ser fundamentada em aspectos epidemiológicos, ambientais e operacionais que sejam de maior interesse. Após completar um ciclo de observações entomológicas, recomenda-se selecionar outra localidade representativa de outro estrato ou outra localidade prioritária, visando obter uma amostragem mais ampla dentro do município.

INDICADORES ENTOMOLÓGICOS

Densidade larvária

Fornece informações acerca da presença das formas imaturas de anofelinos em um criadouro. Deve ser feita para determinar a necessidade de intervenções de manejo ambiental ou controle larvário, caso sejam identificadas larvas das principais espécies vetoras em criadouros próximos a residências, e/ou áreas frequentadas pela população.

Densidade anofélica

Refere-se a uma estimativa da população de fêmeas adultas de anofelinos em determinada localidade. Deve ser usada, principalmente, para monitorar a população de anofelinos adultos ao longo do ano. Espera-se que ocorra redução na densidade em áreas com ações contínuas de controle vetorial.

Horário de pico

O horário de pico de atividade hematofágica estima o horário de maior risco de transmissão ao determinar quando há o maior número de mosquitos em atividade. Esse comportamento vetorial varia entre espécies, entre áreas diferentes onde a mesma espécie é encontrada, e de acordo com fatores ambientais, tais como vento, chuva e temperatura. Esse indicador, em conjunto com o grau de endofagia, auxilia na identificação da intervenção, e do horário adequado para prevenção e controle de malária. É determinado por meio do cálculo do índice de picada/homem/hora (IPHH) durante todo o período de observação (número de mosquitos capturados por capturador para cada hora), por meio da utilização do método de captura de anofelinos pela técnica de atração por humano protegido (TAHP).

Endofilia

Refere-se ao comportamento de pouso preferencialmente no interior dos domicílios, principalmente após a hematofagia pelas fêmeas. Essa característica é observada quando se realiza coleta de mosquitos em repouso nas paredes e serve como indicador para escolha da borrifação residual intradomiciliar, e/ou uso de mosquiteiro impregnado com inseticida de longa duração (Mild) como intervenção de controle vetorial.

Endofagia

Refere-se à atividade vetorial dentro dos domicílios; é obtido pela comparação que se faz em um mesmo período entre a quantidade de mosquitos em atividade dentro e fora do domicílio.

Paridade

Por meio da relação entre fêmeas jovens (não paridas) e fêmeas mais velhas (paridas), identifica-se o percentual de mosquitos que têm potencial para estar infectados. Quanto mais fêmeas paridas, maior a longevidade dessa população, portanto maior a possibilidade de contribuírem para a manutenção da transmissão. Atividades de controle vetorial bem executadas tendem a reduzir a proporção de fêmeas paridas na população de vetores.

Residualidade do inseticida

Usada para verificar se a concentração de inseticida nas paredes ou nos mosquiteiros é suficiente para matar ao menos 80% dos mosquitos adultos expostos. Dessa forma, indica, de acordo com o período em que é realizada, se a atividade de borrifação residual intradomiciliar foi bem executada e o momento em que precisa ser repetida; ou se o mosquiteiro precisa ser substituído.

Suscetibilidade a inseticidas

Usada para verificar o quanto uma determinada população de anofelino está sensível a um inseticida específico. Esse indicador tem como objetivo verificar indícios de redução da suscetibilidade (status de resistência) de populações de anofelinos aos inseticidas utilizados no controle vetorial da malária, mediante o percentual de mortalidade de mosquitos quando expostos a um determinado inseticida.

NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA

O objetivo da avaliação entomológica na região extra-amazônica está relacionado ao conhecimento do status de receptividade dessa área, por meio da identificação das espécies comprovadamente competentes como vetoras de *Plasmodium* predominantes e sua densidade. O objetivo principal é colaborar no esclarecimento da autoctonia dos casos em que o LPI não está definido.

Em áreas onde são realizadas atividades de controle vetorial, o monitoramento entomológico deve ser feito da mesma forma do recomendado para a região amazônica e de acordo com a capacidade operacional.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

DO CONTROLE À ELIMINAÇÃO

A interrupção da transmissão de malária é o objetivo final do controle da doença. Com esforços qualitativos e quantitativos sustentáveis, a eliminação da malária é possível em todos os cenários de transmissão. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, lançados pela Organização das Nações Unidas (ONU), estabelecem em seu Objetivo 3.3, acabar com as epidemias de malária até 2030. A Estratégia Técnica Global para Malária da Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como metas reduzir pelo menos 90% dos casos e óbitos por malária até 2030, eliminar a malária em pelo menos 35 países, e evitar o restabelecimento da doença em todos os países livres de malária.

Para o alcance das metas, a estratégia prevê o estabelecimento de três pilares:

- Garantir o acesso universal à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da malária.
- Acelerar os esforços para a eliminação e obtenção do status livre de malária.
- Transformar a vigilância de malária em uma intervenção essencial.

Em 2022 o Ministério da Saúde lançou o "Plano Nacional de Eliminação da Malária – Elimina Malária Brasil", que tem como metas propostas alcançar menos de 68 mil casos até o ano de 2025, em 2030 registrar menos de 14 mil casos, atingindo o objetivo final da doença em 2035 com a eliminação da doença (Brasil, 2022c).

Em áreas com média e alta transmissão, devem ser intensificadas as ações para controle da doença e redução de casos, com medidas de controle sustentáveis, garantindo a manutenção da redução alcançada e sistemas de vigilância fortalecidos, para que se permita uma resposta rápida a novos casos.

Áreas com baixa transmissão devem seguir à fase de eliminação, com a eliminação de *P. falciparum*, que normalmente ocorre antes de *P. vivax*, onde essas espécies coexistam. É importante levar em conta a factibilidade total da eliminação, considerando-se: a situação entomológica, a capacidade programática, o comprometimento político e de recursos, além de potenciais ameaças ao sucesso da estratégia, inclusive a situação da malária nas regiões de fronteira. A eliminação da malária requer iniciativas regionais e forte comprometimento político.

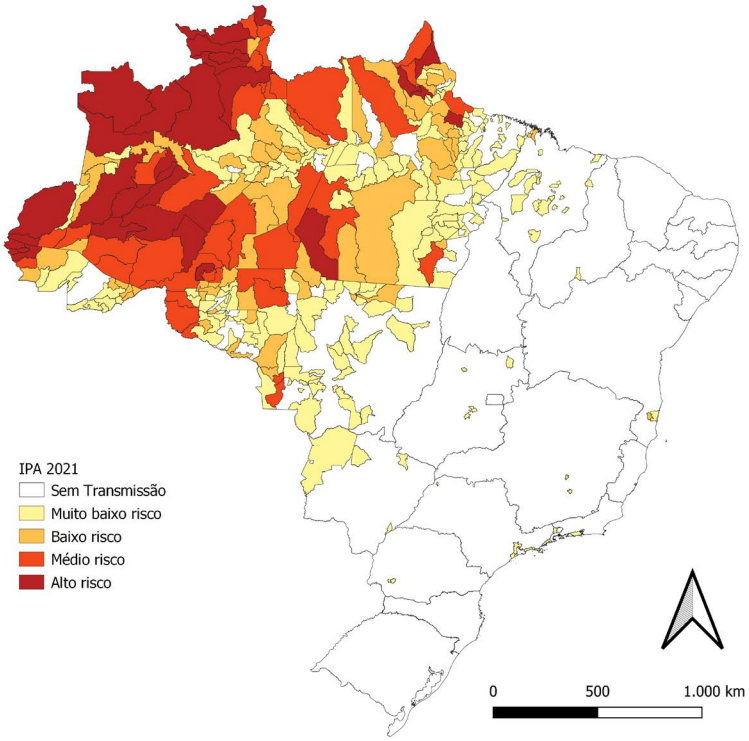
Independentemente do risco de transmissão, deve ser priorizada a microestratificação dos casos no território, para o melhor direcionamento das ações de diagnóstico e tratamento, controle vetorial e educação em saúde, com a otimização dos recursos disponíveis. Áreas que mantêm uma vigilância ativa e com ausência de casos autóctones por três anos consecutivos são elegíveis para serem consideradas zonas livres de malária.

Falhas na sustentabilidade do controle de malária, com descontinuidade das ações de prevenção e controle, podem resultar no reaparecimento da sua transmissão e devem ser evitadas. Para tanto, o interesse público e governamental nas ações intensificadas de controle e eliminação deve ser sustentável, mesmo que a carga de malária tenha sido fortemente reduzida.

Globalmente, o número de países que eram endêmicos da malária em 2000 e que relataram menos mais de 10 mil casos de malária passou de 26 em 2000 para 47 em 2020. No mesmo período, o número de países com menos de 100 casos autóctones aumentou de 6 a 26. No período 2010-2020, o total de casos de malária nos 21 países que faziam parte do grupo de países com malária eliminada para 2020 (E-2020) reduziu em 84% (WHO, 2021).

Em 2021, na região amazônica, 29 (3,6%) municípios foram classificados como de alto risco, 38 (4,7%) de médio risco, 62 (7,7%) de baixo risco e outros 187 (23,1%) municípios foram classificados como de muito baixo risco de transmissão da doença (Figura 5). Os demais 384 (47,5%) municípios amazônicos não registraram transmissão autóctone da doença.

FIGURA 5 – Mapa de risco da malária por município de infecção – Brasil, 2021



Classificação da IPA: Sem transmissão - 0 casos autóctones; Muito baixo risco - IPA <1 caso/1.000 habitantes; Baixo risco - IPA <10 casos/1.000 habitantes; Médio risco - IPA <50 casos/1.000 habitantes; Alto risco - IPA ≥50 casos/1.000 habitantes.

Fonte: Sivep-Malária/SVSA/MS e Sinan.

Data de atualização dos dados: 5/7/2022.

O tratamento oportuno da malária, além de curar o indivíduo e diminuir a incapacidade dele e o risco de complicações, busca reduzir rapidamente a produção de gametócitos para interromper a cadeia de transmissão. Estratégias que buscam promover a detecção pelo diagnóstico e melhorar o acesso aos serviços, aliadas à existência de medicamentos altamente eficazes, são capazes de reduzir a transmissão da doença, prevenindo a ocorrência de novos casos.

Quanto mais rapidamente a pessoa for tratada, menos vai disseminar a doença, porque os gametócitos serão eliminados antes de o mosquito poder ser infectado e continuar o ciclo de transmissão. Isso é ainda mais evidente na malária por *P. falciparum*, em que a produção dos gametócitos só se dá depois do início dos sintomas. Contudo, o fator determinante, qualquer que seja a espécie do parasito, é o tratamento correto e oportuno.

Para que a estratégia funcione, os municípios endêmicos devem ter uma rede de postos de diagnóstico e tratamento que garanta acesso oportuno ao diagnóstico e ao tratamento com boa qualidade.

MEDIDAS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

O objetivo principal é reduzir a possibilidade da picada do mosquito transmissor de malária. Para isso, recomendam-se as medidas a seguir:

- Usar cortinados e mosquiteiros sobre a cama ou a rede, se possível impregnados com inseticidas de longa duração. Além de ser uma medida de proteção individual, tem efeito comunitário de controle vetorial quando usado pela maior parte da comunidade envolvida.
- Usar telas em portas e janelas.
- Evitar frequentar locais próximos a criadouros naturais de mosquitos, como beira de rio ou áreas alagadas, do final da tarde até o amanhecer, pois nesses horários há maior número de mosquitos transmissores de malária circulando.
- Proteger as áreas do corpo que o mosquito possa picar, com o uso de calças e camisas de mangas compridas.
- Usar repelentes, preferencialmente à base de DEET (N-N-dietil-meta-toluamida) ou de icaridina, nas partes descobertas do corpo. Esse tipo também pode ser aplicado sobre as roupas.
  - o uso deve seguir as indicações do fabricante em relação à faixa etária e à frequência de aplicação;
  - deve ser observada a existência de registro em órgão competente;
  - em crianças menores de 2 anos de idade, não é recomendado o uso de repelente sem orientação médica;
  - para crianças entre 2 e 12 anos, usar concentrações até 10% de DEET, no máximo três vezes ao dia.

PREVENÇÃO EM VIAJANTES

Para determinar o risco individual de adquirir malária, é necessário que o profissional obtenha informações detalhadas a respeito da viagem. Roteiros que incluam as características descritas a seguir são aqueles que oferecem risco elevado de transmissão e, consequentemente, de malária grave no viajante (Brasil, 2008b).

QUADRO 2 – Situações de risco aumentado de transmissão de malária em viajantes

SITUAÇÕES DE RISCO ELEVADO DE TRANSMISSÃO DE MALÁRIA
• **Itinerário da viagem:** destino que inclua local com níveis elevados de transmissão de malária e/ou transmissão em perímetro urbano. • **Objetivo da viagem:** viajantes que realizam atividades do pôr do sol ao amanhecer. • Condições de acomodação: dormir ao ar livre, em acampamentos, barcos, ou habitações precárias sem proteção contra mosquitos. • **Duração da viagem:** período da viagem maior que o período de incubação da doença, ou seja, permanecer no local por tempo maior que o período mínimo de incubação da doença (sete dias). • **Época do ano:** viagem próxima ao início ou ao término da estação chuvosa. • **Altitude do destino:** destinos de até 1.000 m de altitude. • Acesso ao sistema de saúde no destino distante em mais de 24 horas.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

QUADRO 3 – Grupos que apresentam risco aumentado para doença grave

APRESENTAM RISCO ELEVADO DE DOENÇA GRAVE
• Indivíduos de áreas onde a malária não é endêmica. • Crianças menores de 5 anos de idade. • Gestantes. • Idosos. • Esplenectomizados. • Pessoas vivendo com HIV/aids. • Neoplasias em tratamento. • Transplantados.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Independentemente do risco de exposição à malária, o viajante deve ser informado sobre as principais manifestações da doença e orientado a procurar assistência médica imediatamente ao apresentar qualquer sinal ou sintoma. As medidas de proteção contra picadas de mosquitos devem ser enfaticamente recomendadas a todos os viajantes com destino a áreas de risco de malária.

Ao ser identificado potencial risco de adquirir malária, devem ser orientadas as medidas de prevenção contra picada de mosquitos, já descritas no item anterior, acerca da proteção individual. Outra informação importante é a orientação para busca ao diagnóstico e ao tratamento imediatamente após o início dos sintomas, uma vez que o atraso no tratamento está associado a maior risco de gravidade e óbito, principalmente em viajantes que, em geral, não são imunes (Brasil, 2008b).

CONTROLE VETORIAL

As atividades de controle vetorial de malária são complementares ao diagnóstico e ao tratamento. O controle vetorial deve ser realizado, preferencialmente, pela esfera municipal, e tem como objetivo principal reduzir o risco de transmissão, prevenindo a ocorrência de epidemias, com a consequente diminuição da morbimortalidade.

Deve-se analisar a capacidade operacional instalada no município para as atividades de controle vetorial que se pretende realizar e, com base nela, definir em quantas localidades prioritárias é possível fazer controle vetorial; e, no caso do controle químico ou biológico, seguir todos os critérios de periodicidade, qualidade e cobertura.

A seleção de intervenções deverá se basear em determinantes definidos, e dependerá da possibilidade de se cumprirem os requisitos e as indicações necessárias para que a ação de controle seja eficaz. A possibilidade de se usarem duas ou mais ações de controle de modo simultâneo deve ser considerada sempre que forem indicadas e operacionalmente possíveis (Brasil, 2009b).

Todas as informações a respeito das atividades de controle vetorial devem ser registradas na ficha do Vetores-Malária e digitadas no sistema.

MANEJO INTEGRADO DE VETORES

É a otimização dos recursos para o controle vetorial por meio da tomada de decisão racional, adaptada às características ambientais, sociais e de estrutura locais. O manejo deve ser custo-efetivo e ensejar o emprego de ações sustentáveis compatíveis com o sistema de saúde local. Inclui:

- Estabelecimento de panorama regulatório e legislativo para a saúde pública, de forma a assegurar a implementação efetiva e sustentável das intervenções para prevenção de doenças transmitidas por vetores.
- Colaboração entre diferentes setores públicos e privados cujas ações impactam a população de vetores.
- Fortalecimento e envolvimento de comunidades locais e organizações não governamentais (ONGs) para assegurar sua participação e seu comprometimento no planejamento, no desenho e na implementação de intervenções de controle vetorial.
- Integração de métodos químicos e não químicos que sejam apropriados ao cenário eco-epidemiológico local.
- Consideração sobre a ecologia dos vetores locais (criadouros, ciclo de vida, comportamentos de alimentação e repouso), padrões de transmissão da doença, recursos e condições socioeconômicas prevalentes para direcionamento das estratégias e das intervenções.
- Desenvolvimento de infraestrutura física essencial e fortalecimento dos requisitos técnicos e da habilidade de gestão dos profissionais em todas as esferas de governo envolvidas.

CONTROLE QUÍMICO DE VETORES ADULTOS

Prioriza a borrifação residual intradomiciliar, mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração e, em situações excepcionais, a nebulização espacial.

São utilizados inseticidas piretróides, compostos sintéticos análogos ao piretro que, de forma geral, são menos tóxicos aos mamíferos do que outros inseticidas. Os inseticidas fornecidos pelo Ministério da Saúde para controle vetorial para malária atualmente são etofenproxi (pó molhável), para aplicações residuais; lambda-cialotrina (concentrado emulsionável), para aplicações espaciais; e mosquiteiros impregnados com alfacipermetrina.

As metodologias de controle vetorial recomendadas pelo Programa Nacional de Controle da Malária estão descritas no *Guia para Gestão Local do Controle da Malária – controle vetorial* (Brasil, 2009a).

BORRIFAÇÃO RESIDUAL INTRADOMICILIAR

O controle de mosquitos adultos é feito por pulverização de inseticida de efeito residual nas paredes internas dos domicílios. Os ciclos de borrifação intradomiciliar devem seguir a residualidade do inseticida. Deve ser programada por localidades, de acordo com as prioridades do município, buscando a maior cobertura possível naquela localidade. Vale ressaltar que, para uma ação de borrifação intradomiciliar ser efetiva, é necessário que a cobertura mínima na localidade-alvo seja de pelo menos 80% das residências.

MOSQUITEIROS IMPREGNADOS COM INSETICIDA DE LONGA DURAÇÃO – MILDS

O Ministério da Saúde recomenda a utilização de Milds que tenham sido testados e constem na lista de produtos pré-qualificados pela Organização Mundial da Saúde. Espera-se, como efeito da distribuição maciça de Mild, redução na quantidade de mosquitos picando no interior das residências e, consequentemente, redução da transmissão de casos. Os mosquiteiros impregnados serão mais efetivos quanto maior for o número de pessoas protegidas na localidade. Em localidades com evidências epidemiológicas e entomológicas de transmissão intradomiciliar (podem ser utilizados o número significativo de casos em crianças menores de 10 anos e mosquitos picando no interior das residências como indicadores de transmissão intradomiciliar), o impacto da instalação de Mild será consideravelmente mais efetivo.

Para garantir a cobertura ótima, é preciso que a distribuição seja gratuita e que os mosquiteiros sejam instalados diretamente pelos agentes de saúde em prazo curto e predefinido durante o planejamento, e devem informar a população quanto à importância do uso diário, à limitação no número de lavagens e ao uso adequado. No caso dos Milds, a cobertura deve ser medida em relação à posse dos mosquiteiros (todas as pessoas devem ter acesso a mosquiteiros em uma localidade-alvo da intervenção) e de acordo com o uso diário. A cobertura deve ser monitorada rotineiramente por meio de visitas periódicas (pelo menos a cada quatro meses).

NEBULIZAÇÃO ESPACIAL

As ações de nebulização não devem ser utilizadas na rotina de controle vetorial, pois, devido à sua efemeridade e à enorme quantidade de variáveis ambientais e entomológicas envolvidas, são normalmente muito pouco efetivas. Sendo assim, a nebulização deve ser utilizada somente em situações de surtos e epidemias, ou em áreas com supressão vegetal (com risco de transmissão de malária), com o objetivo de diminuir a população de mosquitos potencialmente infectados, não devendo ser usada em áreas esparsas. As nebulizações, quando indicadas, devem ser realizadas por três dias consecutivos no horário de pico de atividade hematofágica, seguidas de um intervalo de cinco dias sem aplicação. Cada ciclo (três dias consecutivos mais descanso de cinco dias) pode ser feito no máximo três vezes, podendo ser interrompido se a densidade de fêmeas paridas de *Anopheles* cair consideravelmente.

Apesar de ainda ser utilizado como uma ferramenta complementar em caso de surtos de malária no Brasil, estudos que avaliaram a nebulização espacial não foram capazes de demonstrar sua eficácia e deixou de ser recomendada pela Organização Mundial da Saúde em seu último guia sobre controle vetorial (WHO, 2018).

CONTROLE LARVÁRIO

Como medidas de controle larvário de anofelinos, recomendam-se o manejo ambiental e o ordenamento do meio. Ações de drenagem, aterro e modificação do fluxo de água são medidas efetivas, no entanto devem-se priorizar criadouros que sejam claramente responsáveis por grande parte da carga de doença, localizados próximos a conglomerados populacionais (zonas urbanas, vilas, povoados). A proximidade entre os criadouros e as residências, a positividade para espécies vetoras de importância epidemiológica e a quantidade de criadouros na localidade também são parâmetros a serem observados. O controle de criadouro somente será efetivo se toda ou a maior parte da área de criação do vetor na localidade de intervenção for tratada.

Alternativamente, podem-se tratar criadouros artificiais e de pequeno porte por meio de biolarvicidas, fazendo-se, concomitantemente, controle da vegetação (macrófitas) aquática e limpeza das margens dessas coleções de água. Na região amazônica, na maioria das situações, além de ser muito difícil atingir os níveis de cobertura necessários para impactar a transmissão de malária com medidas de controle à base de biolarvicidas, essa intervenção se mostra de baixo custo-efetividade.

Há de se levar em consideração que o controle dos insetos adultos tem maior impacto sobre a capacidade vetorial do que as atividades de controle larvário, pois, para terem efeito na transmissão, as medidas de controle larvário devem afetar de forma importante a densidade de formas imaturas.

NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA

As ações de controle vetorial na região extra-amazônica devem ser planejadas com base nas informações geradas pela Vigilância Entomológica da malária. A partir da confirmação de um caso, deve-se realizar uma investigação e, de acordo com os resultados (achados entomológicos positivos, tempo de permanência do paciente antes do diagnóstico e risco de transmissão), essas ações deverão ser iniciadas, sempre levando em consideração o perfil da localidade, de modo a escolher a estratégia mais adequada (manejo ambiental e/ou controle químico), sendo complementar às ações de busca de casos novos, diagnóstico e tratamento para contenção do surto.

AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Por meio da informação de qualidade e oportuna a respeito da doença e da transmissão desta, é possível promover a mobilização de entidades, governos, da própria população e de lideranças locais para a realização e a intensificação de ações de impacto; por exemplo:

- Procura imediata pelo diagnóstico logo após o início dos primeiros sintomas.
- Realização do tratamento completo e adequado, seguindo esquemas e horários recomendados.
- Realização de exames de controle de cura após conclusão do tratamento.
- Adoção de medidas de prevenção individuais e coletivas.
- Manuseio correto e manutenção dos Milds.
- Aceitação da borrifação intradomiciliar de acordo com a indicação e a programação dos serviços de saúde.
- Articulação com os demais setores envolvidos no controle de malária, além do setor de saúde.

LICENCIAMENTO AMBIENTAL

Os desequilíbrios ambientais causados, como expansão agrícola, atividade garimpeira, entre outras, resultam no aumento do desmatamento, alterando o ambiente, o que eleva a proliferação do *Anopheles darlingi*, principal vetor da malária no Brasil, potencializando o risco da malária (Bauhoff; Busch, 2020). Assim, a implementação de grandes empreendimentos, como rodovias, ferrovias e hidrelétricas, potencialmente pode acarretar surtos da doença nas localidades onde são instalados.

Com esses impactos associados à instalação de grandes obras, foi instituída norma específica voltada à realização de estudos sobre a malária e ao desenvolvimento de ações para seu controle em empreendimentos passíveis de licenciamento ambiental, na área endêmica ou de risco à malária. Entende-se por área de risco municípios com ao menos um caso autóctone de malária nos últimos três anos, o qual o Ministério da Saúde publica anualmente em seu sítio eletrônico oficial. Assim, o Ministério da Saúde atua como órgão interveniente nos processos de licenciamento ambiental, com a emissão do Laudo de Avaliação do Potencial Malarígeno (LAPM), após análise de Avaliação do Potencial Malarígeno (APM), bem como do Atestado de Condição Sanitária (ATCS), após aprovação do Plano de Ação para Controle da Malária (PACM). Essas informações são descritas na Portaria Interministerial n.º 60, de 24 de março de 2015 (Brasil, 2015), e na Portaria n.º 1, de 13 de janeiro de 2014 (Brasil, 2014).

A APM é o documento que o empreendedor deve protocolar no órgão de saúde competente do processo de licenciamento ambiental para emissão do LAPM, documento condicionante da Licença Prévia, expedido pelo órgão de saúde competente. No documento, devem constar informações acerca da identificação das características da atividade ou do empreendimento passíveis de potencializar a transmissão de malária.

O PACM deve ser planejado e elaborado a partir das informações contidas na APM, e deve levar em consideração o aumento populacional e a população residente nas áreas de influência direta e indireta da atividade ou do empreendimento. Tem como principal objetivo apresentar ações de mitigação aos impactos na transmissão de malária, para que se previna o aumento da transmissão da doença. Somente após a aprovação do PACM, o órgão de saúde competente emite o ATCS, documento condicionante da Licença de Instalação.

Estes documentos, APM e PACM, deverão ser elaborados e executados pelo empreendedor, sob a orientação do órgão de saúde competente ao processo de licenciamento ambiental.

Assim, todos os projetos de assentamento de reforma agrária e outros empreendimentos em áreas de risco ou endêmica para malária devem realizar os estudos específicos quanto à malária para a obtenção das respectivas licenças ambientais, cuja manutenção é condicionada ao envio, pelo empreendedor, de relatórios de execução do PACM, e à realização de vistoria pela SVSA ou outro órgão competente, com modelo de relatório específico.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, M. *et al*. Prevalence of Plasmodium vivax variants VK247 and P. vivax - like human malaria: a retrospective study in indigenous Indian population of Amazon region of Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 92, n. 6, p. 628, 1998.

BAUHOFF, S.; BUSCH, J. Does deforestation increase malaria prevalence? Evidence from satellite data and health surveys. **World Development**, v. 127, p. 104734, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n.º 2, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017a. Anexo XXII. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017b. Disponível em: https://www.saude.al.gov.br/wp-content/uploads/2022/09/Portaria-consolidada-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1, de 13 de janeiro de 2014. Estabelece diretrizes, procedimentos, fluxos e competência para obtenção do Laudo de Avaliação do Potencial Malarígeno (LAPM) e do Atestado de Condição Sanitária (ATCS) de projetos de assentamento de reforma agrária e outros empreendimentos sujeitos ao licenciamento ambiental em áreas de risco ou endêmica para malária. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 44, 14 jan. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: MS, 2017c. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19308123/do1-2017-09-22-portaria-n-2-436-de-21-de-setembrode-2017-19308031. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia Política Nacional de Atenção Básica**: módulo 1: integração atenção básica e vigilância em saúde. Brasília, DF: MS, 2018. 68 p., il. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_politica_nacional_atencao_basica_integracao_atencao_basica_vigilancia_saude_modulo_1.pdf. Acesso em: 21 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília, DF: MS, 2022a. 181 p., il. Disponível em: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 53, n. 17, maio 2022b. 29 p. ISSN 9352-7864. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no17.pdf/view. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia para gestão local do controle da malária**: diagnóstico e tratamento. Brasília, DF: MS, 2008a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_gestao_local_controle_malaria.pdf. Acesso em: 11 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. 2. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2021. 84 p., il. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/malaria/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.pdf/@@download/file/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.pdf. Acesso em: 27 jul 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Elimina Malária Brasil**: Plano Nacional de Eliminação da Malária. Brasília, DF: MS, 2022c. 60 p., il. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/malaria/elimina-malaria-brasil-plano-nacional-de-eliminacao-da-malaria. Acesso em: 29 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. Brasília, DF: MS, 2008b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia para gestão local do controle da malária**: controle vetorial. Brasília, DF: MS, 2009a. 56 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_gestao_local_controle_vetorial.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial de malária**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2009b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_malaria_2ed.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Malária 2020. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. único, n. esp., 2020. 118 p. ISSN 9352-7864. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota Técnica n.º 84/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, DF: MS, 2022d.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Gabinete da Ministra. Portaria Interministerial n.º 60, de 24 de março de 2015. Estabelece procedimentos administrativos que disciplinam a atuação dos órgãos e entidades da administração pública federal em processos de licenciamento ambiental de competência do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis-IBAMA. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**: seção 1, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 57, p. 71, 25 mar. 2015.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). **Atenção Primária é capaz de resolver 85% das demandas de saúde**. 27 jun. 2019. Disponível em: https://www.conass.org.br/atencao-primaria-e-capaz-de-resolver-85-das-demandas-de-saude/. Acesso em: 21 set. 2022.

CONSOLI, R. A.; OLIVEIRA, R. L. Classificação e Principais Espécies de importância Sanitária. *In*: CONSOLI, R. A.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**.

Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN: 85-85676-03-5. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2708/1/Rotraut_Consoli_Oliveira.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

DEANE, L. M. Malaria vectors in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 81, p. 5-14, 1986. Supl. 2.

DEANE, L. M., CAUSEY, O. R., DEANE, M. P. Notas sobre a distribuição e a biologia dos anofelinos das Regiões Nordestina e Amazônica do Brasil. **Revista do Serviço Especial de Saúde Pública**, v. 1, n. 4, p. 827-965, 1948.

FORATTINI, O. P**. Culicidologia Médica, v. 2**: Identificação, Biologia, Epidemiologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2002.

GARNELO, L. *et al*. Acesso e cobertura da Atenção Primária à Saúde para populações rurais e urbanas na região norte do Brasil. **Saúde em debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. esp. 1, p. 81-99, 2018.

HARBACH, R. E.; RAITANARITHIKUL, R.; HARRISION, B. A. Baimaia, a new subgenus for Anopheles kyondawensis Abraham, a unique crabhole-breeding anopheline in Southeastern Asia. **Proceedings of the Entomological Society of Washington**, v. 107, n. 4, p. 750-761, 2005.

MENDES, E. V. **Uma agenda para a saúde**. São Paulo: Hucitec, 1996. 300 p.

MONKEN, M.; BARCELLOS, C. Vigilância em saúde e território utilizado: possibilidades teóricas e metodológicas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 898-906, 2005.

MOTOKI, M. T.; WILKERSON, R. C.; SALLUM, M. A. M. The Anopheles albitarsis complex with the recognition of Anopheles oryzalimnetes Wilkerson and Motoki, n. sp. and Anopheles janconnae Wilkerson and Sallum, n. sp. (Diptera: Culicidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 6, p. 823-850, 2009.

PAIM, J. S. Reforma sanitária e modelos assistenciais. *In*: ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia e Saúde**. 4. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1994. p. 455-466.

PÓVOA, M. M. *et al*. Infectivity of malaria vector mosquitoes: correlation of positivity between ELISA and PRC/ELISA test. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, England, v. 94, n. 1, p. 106-107, 2000.

WHITE, N. J. Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria. **Malaria Journal**, v. 10, n. 297, p. 2-35, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Malaria surveillance, monitoring & evaluation**: a reference manual. France: WHO, 2018. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272284/9789241565578-eng.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2021**. 2021. 263 p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1398397/retrieve. Acesso em: 3 jan. 2023.

9

ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

GEO-HELMINTÍASES

TRACOMA

ONCOCERCOSE

FILARIOSE LINFÁTICA

ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

CID-10: B65.1

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença parasitária, de evolução crônica, diretamente relacionada à vulnerabilidade social e às precárias condições de saneamento básico, cuja magnitude da prevalência, severidade das formas clínicas e a evolução a caracterizam como um importante problema de saúde pública no País. Conhecida também como xistose, barriga-d'água e doença dos caramujos.

AGENTE ETIOLÓGICO

Schistosoma mansoni, um helminto pertencente à classe Trematoda, à família Schistossomatidae e ao gênero *Schistosoma*.

São vermes digenéticos, delgados, de coloração branca e sexos separados. A fêmea adulta, mais alongada, encontra-se alojada em uma fenda do corpo do macho, denominada canal ginecóforo (Brasil, 2014).

HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

Hospedeiro definitivo

O ser humano é o principal hospedeiro definitivo do *S. mansoni*. É nele que o parasita desenvolve a forma adulta e se reproduz sexuadamente, gerando ovos que são disseminados no meio ambiente, por meio das fezes, ocasionando a contaminação das coleções hídricas.

Os primatas, marsupiais (gambá), ruminantes, roedores e lagomorfos (lebres e coelhos) são considerados hospedeiros permissivos ou reservatórios; no entanto, não está bem definida a participação desses animais na transmissão e na epidemiologia da doença, apesar da capacidade de todos em eliminar ovos nas fezes.

Hospedeiro intermediário

O ciclo biológico do *S. mansoni* depende da presença do hospedeiro intermediário no ambiente. Os caramujos gastrópodes aquáticos, pertencentes à família Planorbidae e ao gênero *Biomphalaria*, são os organismos que possibilitam a reprodução assexuada do helminto. Os planorbídeos são caramujos pulmonados e hermafroditas, que habitam coleções de água doce, com pouca correnteza ou parada, como riachos e córregos (Brasil, 2008; Carvalho, 2020).

No Brasil, as espécies *Biomphalaria glabrata, B. straminea e B. tenagophila* estão envolvidas na transmissão da esquistossomose. Há registros da distribuição geográfica das principais espécies em 24 estados, localizados, principalmente, nas Regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Brasil, 2008, 2014; Carvalho, 2020).

MODO DE TRANSMISSÃO

O ser humano adquire a esquistossomose por meio da penetração ativa da cercária na pele. Após a infecção, as cercárias desenvolvem-se para uma forma parasitária primária, denominada esquistossômulo, que inicia o processo de migração, via circulação sanguínea e linfática, até atingir o coração e, em seguida, os pulmões, alcançando o fígado, em que evoluem para as formas adultas.

Nos vasos portais mesentéricos, ocorre a acomodação da fêmea no canal ginecóforo do macho, com reprodução sexuada e consequente oviposição. Uma parte desses ovos alcançam o lúmen do intestino e são eliminados com as fezes.

No ambiente aquático, acontece a eclosão do miracídio dos ovos, que é a forma ativa infectante do hospedeiro intermediário. Essa forma apresenta locomoção direcionada aos moluscos; a sua garantia de sobrevivência está diretamente relacionada ao encontro com o hospedeiro intermediário. Algumas horas após a penetração dos miracídios no caramujo, inicia-se um complexo processo de alterações morfológicas que darão origem às cercárias. Essas cercárias são liberadas dos moluscos na água sob estímulo de luz e aumento de temperatura, que ocorre naturalmente no período de meio-dia.

O contato com água contaminada por cercárias durante atividades profissionais ou de lazer, como banhos, pescas, lavagem de roupa e louça ou plantio de culturas irrigadas, constitui risco de se adquirir a esquistossomose.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

É de duas a seis semanas após a infecção e compreende desde a penetração das cercárias até o aparecimento dos primeiros sintomas. Corresponde a fase de penetração das cercárias, seu desenvolvimento, até a instalação dos vermes adultos no interior do hospedeiro definitivo. Neste período, em raras ocasiões, há o relato de sintomas tipo astenia, cefaléia, anorexia, mal-estar e náusea.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A pessoa infectada pode eliminar ovos viáveis de *S. mansoni* a partir de cinco semanas após a infecção e por um período de seis a dez anos, podendo chegar a até mais de 20 anos. Os hospedeiros intermediários começam a eliminar cercárias após quatro a sete semanas da infecção pelos miracídios. Os caramujos infectados eliminam cercárias por toda a vida, que é aproximadamente de um ano.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

Toda pessoa é suscetível, embora existam variações individuais.

Há evidências de que certo grau de resistência à esquistossomose se faz presente na maioria dos indivíduos expostos em áreas hiperendêmicas. Essa resistência, em grau variável, faz com que grande parte das pessoas continuamente expostas não desenvolvam infecções com grandes cargas parasitárias. Por isso, o número de pessoas com manifestações clínicas severas é reduzido, em relação ao total de portadores (Brasil, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas correspondem ao estágio de desenvolvimento do parasito no hospedeiro. A maioria das pessoas infectadas pode permanecer assintomática, dependendo da intensidade da infecção. A esquistossomose pode ser classificada conforme a fase temporal (inicial e tardia), bem como em diferentes formas clínicas (Brasil, 2006, 2014).

Fase inicial

Penetração das cercárias através da pele, originando lesões logo após o contato, ainda dentro do período de incubação. Predominam as manifestações alérgicas, sendo mais intensas nos indivíduos hipersensíveis e nas reinfecções. Além das alterações dermatológicas, ocorrem também manifestações gerais devido ao comprometimento em outros tecidos e órgãos.

- **Forma aguda assintomática:** a maioria dos portadores não apresenta sintomas da doença. Às vezes, a infecção em sua forma assintomática é diagnosticada a partir das alterações dos exames laboratoriais de rotina (eosinofilia e ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes).
- **Forma aguda sintomática:** logo após a infecção, ocorrem manifestações pruriginosas na pele, semelhantes a picadas de inseto, que podem durar até cinco dias após a infecção, conhecidas como dermatite cercariana. A febre de Katayama pode ocorrer após três a sete semanas de exposição. É caracterizada por alterações gerais que compreendem: linfodenopatia, febre, cefaléia, anorexia, dor abdominal; e, com menor frequência, o paciente pode referir diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca. Ao exame físico, pode ser encontrada hepatoesplenomegalia. O achado laboratorial de eosinofilia elevada é bastante sugestivo, quando associado a dados epidemiológicos.

Fase tardia

Inicia-se a partir dos seis meses após a infecção e pode durar vários anos. Podem surgir os sinais de progressão da doença em diversos órgãos, chegando a atingir graus extremos de severidade, como hipertensão pulmonar e portal, ascite, ruptura de varizes do esôfago. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização e a intensidade do parasitismo, da capacidade de resposta do indivíduo ou do tratamento instituído.

Apresentam-se nas seguintes formas crônicas:

- Hepatointestinal.
- Hepática.
- Hepatoesplênica compensada.
- Hepatoesplênica descompensada.
- Vasculopulmonar.
- Forma pseudoneoplásica.
- Outras localizações: nos órgãos genitais femininos, nos testículos, na pele, na retina, na tireoide e no coração, podendo aparecer em qualquer órgão ou tecido do corpo humano.
- Neuroesquistossomose (mielorradiculite esquistossomótica) é uma forma grave, capaz de produzir paralisias, especialmente dos membros inferiores, e que pode ocorrer até a fase inicial, mesmo quando a produção de ovos é pequena.

Mais informações estão disponíveis no *Guia de Vigilância Epidemiológica e Controle da Mielor-radiculopatia Esquistossomática* (Brasil, 2006) e no *Manual de Vigilância da Esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas* (Brasil, 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esquistossomose mansoni é definido principalmente por meio de exames laboratoriais. O histórico da pessoa investigada e sua origem, ou ter vivido ou frequentado ambientes reconhecidamente endêmicos, e os diagnósticos sindrômicos das diferentes formas clínicas orientam o diagnóstico.

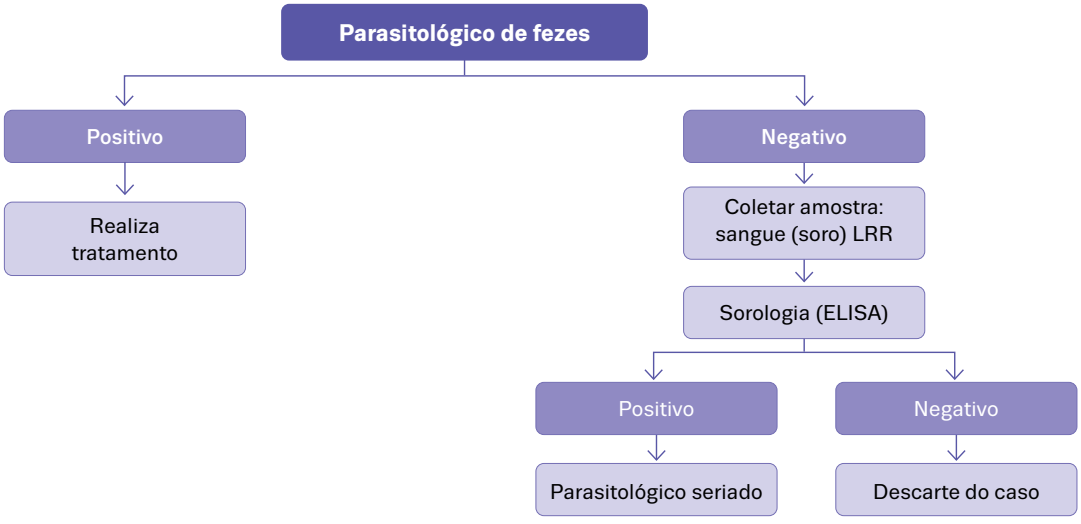
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico confirmado (Figura 1) é feito pela detecção de ovos nas fezes. O método Kato-Katz (KK) é recomendado para inquéritos de rotina nas áreas endêmicas e investigações epidemiológicas. Esse método possibilita a visualização e a contagem dos ovos por grama de fezes, o que permite avaliar a intensidade da infecção e pode servir como controle de cura. O método de sedimentação espontânea, também chamado de método de Lutz ou método Hoffman, Pons e Janer (HPJ), é uma alternativa para detecção de ovos.

Em áreas não endêmicas e/ou de baixa prevalência, diante de achados clínicos sugerem que a esquis- tossomose, com busca negativa de ovos nas fezes, cabe a investigação laboratorial por sorologia, para detecção de anticorpos IgM na reação de imunofluorescência indireta (IFI) ou de anticorpos IgG por ensaio imunoenzimático (ELISA – do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*) com antígeno de superfície de ovos (SEA), métodos disponíveis na rede de Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen).

Especialmente nas áreas de baixa endemicidade, esses métodos sorológicos indiretos têm utilidade pela limitação de sensibilidade dos métodos para detecção de ovos.

FIGURA 1 – Fluxo para diagnóstico laboratorial e desfecho de caso de esquistossomose



Fonte: DEDT/SVSA/MS/Nota Informativa n.º 11 de 2017/CGHDE/Devit/SVS/MS.

Preconiza-se, também, a realização de amostragem adicional seriada de fezes com pesquisa de ovos, nos casos inicialmente negativos pelo KK, que foram positivos pela sorologia. É recomendável ainda a cuidadosa revisão da investigação epidemiológica, nos casos clinicamente suspeitos, com risco identificado de exposição a esquistossomose, sem confirmação pelo encontro de ovos e com sorologia positiva. Outros métodos, tais como as sorologias com outros antígenos, os métodos de detecção de DNA (PCR), ou detecção de antígenos no sangue ou urina, necessitam de avaliações criteriosas de desempenho, antes da inclusão no fluxo atualmente recomendado na rotina tanto de diagnóstico individual quanto em inquéritos epidemiológicos ou de monitoramento.

A biópsia retal ou hepática, apesar de não indicada na rotina para detecção de ovos, pode ser útil em casos suspeitos e na presença de exame parasitológico de fezes negativo (Brasil, 2014).

MÉTODOS DE EXAME POR IMAGEM

Ultrassonografia, ressonância magnética (RM) e endoscopia são de grande auxílio no diagnóstico da fibrose de Symmers e nos casos de hepatoesplenomegalia, varizes esofágicas associadas à hipertensão porta e na mielite da neuroesquistossomose.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A esquistossomose pode ser confundida com diversas doenças, em função das diferentes manifestações que ocorrem durante sua evolução.

- **Dermatite cercariana:** pode ser confundida com doenças exantemáticas, como dermatite por migração de larvas de helmintos (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Ancilostoma brasiliensis*), por produtos químicos lançados nas coleções hídricas ou, ainda, por cercárias de parasitas de aves.
- **Esquistossomose aguda:** o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças infecciosas agudas, tais como febre tifóide, malária, hepatites virais anictéricas A e B, estrongiloidíase, amebíase, mononucleose, tuberculose miliar e ancilostomíase aguda, brucelose e doença de Chagas aguda.
- **Esquistossomose crônica:** nessa fase, a doença pode ser confundida com outras parasitoses intestinais, como amebíase, estrongiloidíase, giardíase, além de outras doenças do aparelho digestivo, como as afecções que cursam com hepatoesplenomegalia: calazar ou leishmaniose visceral, leucemia, linfomas, hepatoma, salmonelose prolongada, forma hiperreativa da malária (esplenomegalia tropical) e cirrose hepática (Brasil, 2008).

TRATAMENTO

O medicamento específico preconizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da esquistossomose mansoni é o praziquantel, conforme orientações no Quadro 1 e mediante o diagnóstico comprovado pela detecção de ovos. O praziquantel integra o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, sendo o único fármaco disponível e distribuído gratuitamente pelo MS aos estados e aos municípios. O fracionamento dos comprimidos expõe um sabor amargo que dificulta o tratamento das crianças. Está em desenvolvimento uma formulação pediátrica do praziquantel, por meio de um consórcio internacional, com participação do Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz) e do Ministério da Saúde, que deverá facilitar a administração e o ajuste de dose para crianças.

Informações adicionais acerca do diagnóstico e do tratamento estão disponíveis na Nota Informativa n.º 11 de 2017/CGHDE/Devit/SVS/MS (Brasil, 2017).

QUADRO 1 – Esquema terapêutico para tratamento da esquistossomose mansoni

MEDICAMENTO	APRESENTAÇÃO	DOSAGEM	EFEITOS COLATERAIS/ REAÇÕES ADVERSAS	ORIENTAÇÃO
Praziquantel	Comprimidos de 600 mg	• **Adultos:** 50 mg/kg de peso. • **Crianças:** 60 mg/kg de peso. • Via oral, preferencialmente em dose única. • Casos especiais ficam a critério médico.	• Predominância de diarreia e dor abdominal. • Não há evidências de provocar lesões tóxicas graves no fígado ou em outros órgãos.	Repouso por, pelo menos, 3 horas após a ingestão do medicamento para prevenir náuseas e tonturas (sintomas passageiros).

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

CONTRAINDICAÇÕES DO PRAZIQUANTEL

De maneira geral, recomenda-se não adotar o medicamento nas seguintes situações:

- Durante a gestação.
- Durante a fase de amamentação. A lactante será tratada em caso de uma forma grave da esquistossomose sob supervisão médica.
- Crianças menores de 2 anos, a critério médico.
- Insuficiência hepática grave (fase descompensada da forma hepatoesplênica).
- Insuficiência renal ou outras situações graves de descompensação clínica, a critério médico.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

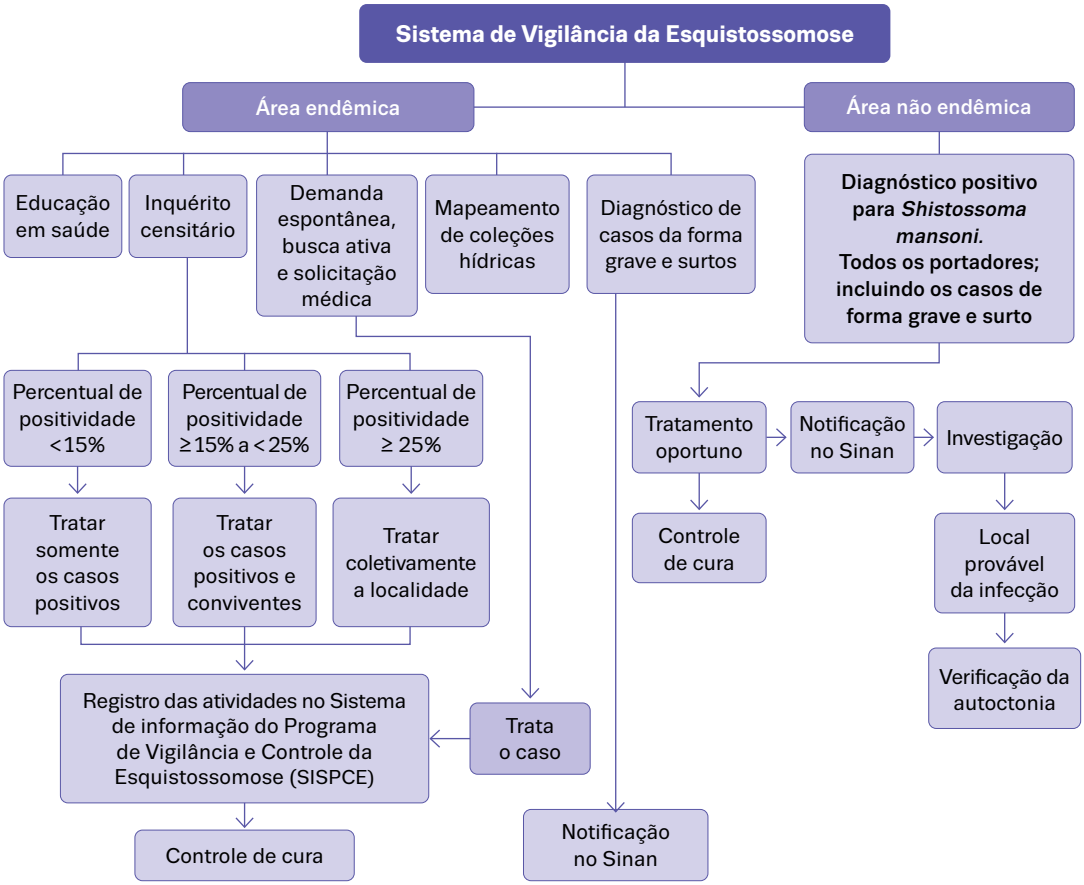
- Estimar a magnitude da morbidade e da mortalidade da esquistossomose.
- Identificar grupos e áreas de maior risco.
- Detectar precocemente casos e instituir tratamento oportuno.
- Adotar medidas de controle em tempo oportuno.
- Reduzir a prevalência e a intensidade da infecção, a ocorrência de formas graves e de óbitos.
- Investigar autoctonia de caso para promover medidas de controle e intervenções necessárias nas áreas.
- Manter a vigilância ativa com o intuito de evitar a instalação de focos onde a transmissão está interrompida.

CLASSIFICAÇÃO DAS ÁREAS DE TRANSMISSÃO

- **Área endêmica:** corresponde a um conjunto de localidades contínuas ou contíguas em que a transmissão da esquistossomose está estabelecida. É a área onde a doença obedece a um padrão epidemiológico decorrente da combinação de características ambientais relacionadas ao agente etiológico e aos hospedeiros (intermediário e definitivo).
- **Área de foco:** é uma área endêmica circunscrita dentro de uma área até então indene, em geral, como consequência de alterações ambientais ou socioeconômicas que tornaram possível a transmissão da doença. Pode ser classificada em ativa (com transmissão) ou inativa (transmissão interrompida).
- **Área indene:** é aquela em que não há registro de transmissão da esquistossomose.
- **Área vulnerável:** é aquela originalmente indene, com a presença (natural ou introduzida) do hospedeiro intermediário, nas quais as modificações ambientais, que possibilitam o assentamento de populações humanas infectadas, tornam provável o estabelecimento da transmissão (Brasil, 2014).

As ações de vigilância da esquistossomose são desenvolvidas a partir da classificação das áreas de transmissão (Figura 2).

FIGURA 2 – Algoritmo do Sistema de Vigilância da Esquistossomose



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

DEFINIÇÃO DE CASO

SUSPEITO

Indivíduo residente e/ou procedente de área endêmica, com quadro clínico sugestivo das formas assintomática, aguda ou crônica, com história de contato com as coleções hídricas nas quais existam caramujos eliminando cercárias. Constituem critérios clínicos de suspeita todas as manifestações clínicas compatíveis, especialmente das formas mais graves: forma toxêmica aguda, hepatoesplênica, hipertensão portal, vasculho-pulmonar, neuroesquistossomose (mielite), nefropatia, ginecológica, intestinal pseudotumoral. Todo caso suspeito deve ser submetido a exame parasitológico de fezes. Exames sorológicos e por detecção de antígenos ou ácidos nucleicos (PCR) são elementos de suspeição, mas não são confirmatórios.

CONFIRMADO

Todo indivíduo que apresente ovos de *S. mansoni* em amostra de fezes, tecidos ou outros materiais orgânicos.

DESCARTADO

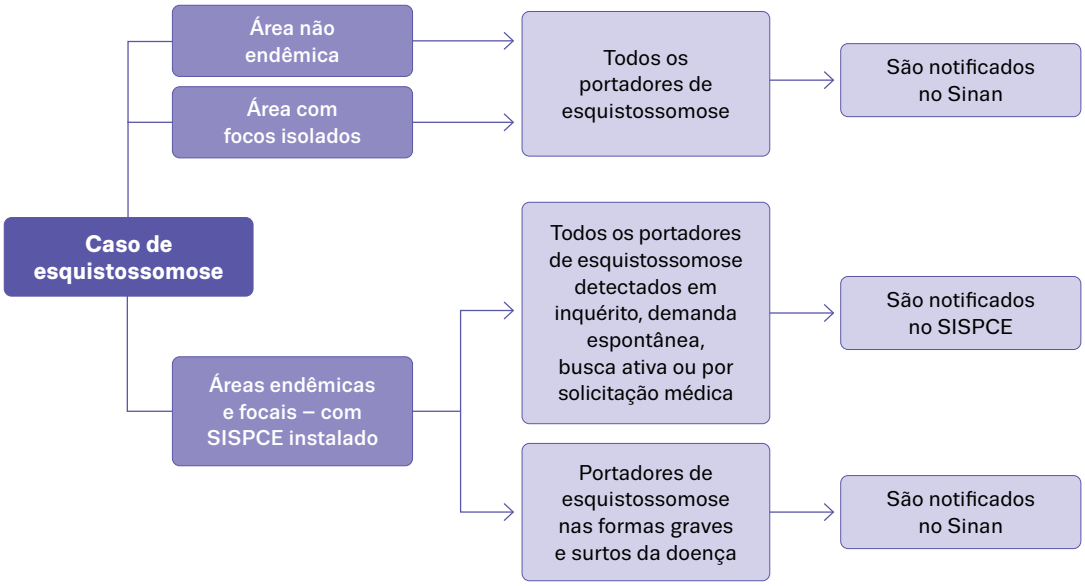
Caso suspeito ou notificado sem confirmação laboratorial.

NOTIFICAÇÃO

Conforme a Figura 3, nas áreas endêmicas, o registro dos dados operacionais e epidemiológicos de rotina deve ser realizado por meio do Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (SISPCE), e os casos graves ou hospitalizados devem ser notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

Todos os casos de esquistossomose provenientes de áreas não endêmicas e focais, assim como todos os casos graves e surtos, independentemente da classificação da área, são de notificação compulsória e devem ser registrados no Sinan, por meio do preenchimento da Ficha de Investigação de Esquistossomose.

FIGURA 3 – Algoritmo do Sistema de Informação para Esquistossomose



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Consiste na coleta detalhada de dados do caso, mediante o preenchimento da Ficha de Investigação de Esquistossomose, com o objetivo, de determinar o(s) local(ais) de risco e onde, possivelmente, ocorreu a transmissão, com vistas ao direcionamento das ações de Vigilância Epidemiológica e Ambiental.

A investigação deve ser realizada em todos os casos notificados no Sinan. Uma vez concluída a investigação, o caso deverá ser classificado como:

- Autóctone, se a transmissão ocorreu no mesmo município onde foi investigado; importado, se a transmissão ocorreu em município diferente daquele em que foi investigado.
- Indeterminado, se o local da transmissão é inconclusivo ou desconhecido.
- Descartado, se o caso notificado não tiver confirmação laboratorial.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Identificação do paciente

Preencher todos os campos dos itens Ficha de Investigação de Esquistossomose, relativos aos dados do paciente, de residência e complementares.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Apresenta-se em uma sequência de informações do paciente, referentes aos dados de identificação, exames físico e laboratorial, local de residência e meio ambiente, que devem ser descritas na Ficha de Investigação de Esquistossomose do Sinan.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

Anotar na ficha de investigação os resultados laboratoriais verificados.

Para identificação da área de transmissão

Verificar o local de procedência da pessoa, realizar exame coproscópico dos conviventes e pesquisa malacológica para identificação dos caramujos nas coleções hídricas existentes e verificação da infecção.

Para determinação da extensão da área de transmissão

- Observar, descrever e registrar as coordenadas geográficas dos locais que favorecem a instalação de focos de transmissão da doença: a distribuição geográfica dos caramujos hospedeiros intermediários (*B. glabrata, B. straminea* e *B. tenagophila*) e os movimentos migratórios de caráter transitório ou permanente de pessoas oriundas das áreas endêmicas.
- Tanto em áreas rurais quanto urbanas, a investigação deve ser conduzida para identificar os locais de transmissão, com vista à eliminação dos fatores de risco.

Coleta e remessa de material para exames

As amostras coletadas devem ser encaminhadas ao laboratório das Secretarias Municipais de Saúde (SMS) para realização do diagnóstico para o *S. mansoni*.

Encerramento de casos

- **Confirmado por critério laboratorial:** todo caso suspeito que apresente ovos de *S. mansoni* nas fezes, em tecidos ou outros materiais orgânicos.
- **Óbito:** se não houver confirmação pelo exame parasitológico de fezes, considerar como caso confirmado aquele com achado de ovos de *S. mansoni* no exame histopatológico pré ou *post mortem* (necropsia).
- **Caso descartado:** caso notificado cujo resultado laboratorial não foi confirmado ou teve como diagnóstico outra doença.
- **Controle de cura:** deve ser realizado no quarto mês, após o primeiro tratamento realizado, por meio de métodos de detecção de ovos em três amostras de fezes de dias diferentes. Diante das limitações de sensibilidade dos métodos parasitológicos, o melhor método para fazer controle de cura é ainda uma questão em aberto. Nessa situação, seria importante examinar, em cada amostra, o maior volume de fezes possível, seja utilizando o método de sedimentação espontânea (Lutz ou HPJ), ou número maior de lâminas pelo método Kato-Katz. Avaliações extensas precisam ser feitas para demonstrar a utilidade de outros métodos como controle de cura, em substituição aos métodos parasitológicos. O método de eclosão de miracídios, que foi considerado uma boa opção como controle de cura, não teve esse papel confirmado em estudos mais detalhados (Borges *et al.*, 2013).

Relatório final

Deve ser realizado com avaliação final da situação e encerramento da investigação.

VIGILÂNCIA SOBRE FATORES AMBIENTAIS

SANEAMENTO AMBIENTAL

O saneamento ambiental visa atingir níveis de salubridade para proteger e melhorar as condições de vida das populações urbanas e rurais. Inclui abastecimento de água potável, coleta e disposição sanitária dos resíduos líquidos e sólidos, uso e ocupação adequada do solo, drenagem, controle de vetores e reservatórios de doenças transmissíveis. No controle da esquistossomose, o saneamento ambiental cria condições que reduzem a proliferação e a contaminação dos hospedeiros intermediários, com consequente diminuição do contato do ser humano com o agente patogênico.

As principais medidas de saneamento ambiental que podem contribuir para o alcance desse objetivo são:

- Aterro, drenagem ou retificação de coleções hídricas.
- Revestimento e canalização de cursos-d'água.
- Limpeza e remoção da vegetação marginal e flutuante.
- Abastecimento de água para consumo humano.
- Esgotamento sanitário.
- Controle do represamento de águas
- Correção de sistemas de irrigação.
- Melhoria da infraestrutura sanitária.

A seleção dessas medidas deve levar em conta os condicionantes locais e regionais quanto ao uso das coleções hídricas e os costumes da população. A medida selecionada deve ser aquela que provoque o menor impacto no meio ambiente, observando-se a legislação ambiental em vigor.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

- Eliminar a esquistossomose como problema de saúde pública.
- Diminuir a carga parasitária da doença nas populações.
- Detectar e reduzir as condições que favorecem a instalação de focos de transmissão e expansão da doença.

ESTRATÉGIAS

Controle dos portadores como estratégia de prevenção.

- Identificar os portadores por meio de inquéritos coproscópicos bianuais.
- Realizar tratamento dos portadores para reduzir a carga parasitária e impedir o aparecimento de formas graves.

- Tratar os portadores de acordo com a prevalência encontrada na localidade:
  - prevalência menor que 15%: tratar somente os casos positivos;
  - prevalência entre 15% e 25%: tratar os casos positivos e os conviventes;
  - prevalência superior a 25%: tratar toda a localidade (Brasil, 2014).

Para o diagnóstico e o tratamento dos portadores da infecção, é necessário o trabalho conjunto das equipes de saúde da Atenção Básica (AB), das equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF), entre outros atores envolvidos para garantir uma cobertura de tratamento satisfatória.

Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva o desenvolvimento de estratégias integradas de intervenção com outras doenças tropicais negligenciadas (DTNs) para otimizar recursos e ampliar a cobertura das ações de vigilância e controle dessas doenças. A esquistossomose é considerada pela OMS uma DTN com metas globais de eliminação como problema de saúde pública, e fazem parte dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS).

Controle de hospedeiros intermediários

São ações de natureza complementar, indicadas nas situações de levantamento de áreas ainda não trabalhadas, investigação e controle de focos, e em áreas com registro de altas prevalências.

Consideram-se as seguintes ações:

- Pesquisa de coleções hídricas para determinação do seu potencial de transmissão.
- Implementação de medidas de saneamento ambiental.
- Quando indicado, tratamento químico de criadouros de importância epidemiológica.

Outras informações podem ser consultadas no documento *Vigilância da Esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas* (Brasil, 2014).

Educação em saúde

As atividades de educação em saúde e de mobilização comunitária devem preceder e acompanhar todas as atividades de busca de casos, com o objetivo de promover atitudes e práticas que modifiquem as condições favorecedoras e mantenedoras da transmissão.

A orientação da população quanto às maneiras pelas quais se previne a esquistossomose é um fator indispensável para o sucesso da intervenção. Deve ser realizada pelos agentes de saúde, por profissionais das unidades básicas, e de forma integrada com o setor da educação, com o objetivo de alcançar os escolares residentes nas áreas endêmicas (Brasil, 2014).

REFERÊNCIAS

BORGES, D. S. *et al*. Seeding experiments demonstrate poor performance of the hatching test for detecting small numbers of Schistosoma mansoni eggs in feces. **Parasitology International**, v. 62, n. 6, p. 543-547, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde**. Nota Informativa n.º 11, de 2017/CGHDE/DEVIT/SVS/MS**. Orientações sobre o diagnóstico e tratamento da esquistossomose mansoni nas unidades de saúde. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/Nota-Informativa-n-11-Orientacoes.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica**. Brasília, DF: MS, 2006. 28 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0061_M.pdf. Acesso em: 18 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica**: diretrizes técnicas: Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (PCE). 2. ed. Brasília, DF: MS, 2008. 178 p. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/14/vigilancia-controle-moluscos-import-epidemio-2ed.pdf. Acesso em: 18 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansoni**: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2014. 144 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf. Acesso em: 18 jan. 2021.

CARVALHO, O. S. **Moluscos hospedeiros intermediários de Schistosoma mansoni do Brasil**. Belo Horizonte: Instituto René Rachou; Fiocruz, 2020. 124 p. Disponível em: http://www.schisto.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/12/Moluscos-hospedeiros-e-book-30112020.pdf. Acesso em: 18 jan. 2021.

GEO-HELMINTÍASES

CID-10: B77 – ascaridíase; B79 – trichuríase; B76 – ancilostomíase

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

As geo-helmintíases (GHT) são infecções causadas por parasitos que se desenvolvem no trato intestinal humano e completam seu ciclo evolutivo no solo e podem se disseminar na água e nos alimentos com ovos ou larvas desses agentes (WHO, 2002).

A ocorrência desses helmintos é mais comum nos países em desenvolvimento, onde as precárias condições socioeconômicas, a falta de acesso à água potável e o saneamento inadequado, associados à falta de informação específica sobre a transmissão dos parasitos, configuram grave problema de saúde pública, afetando as populações mais vulneráveis.

Os geo-helmintos que causam maior carga de morbidade, e para os quais existem técnicas de diagnóstico e medidas de controle comprovadamente viáveis, são o *Ascaris lumbricoides*, o *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*). São também conhecidos como: *Ascaris lumbricoides* – lombriga ou bicha; *Trichuris trichiura* – verme chicote; *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* – amarelão ou opilação.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Os geo-helmintos são vermes pertencentes ao grupo dos nematódeos e caracterizam-se por apresentar corpo cilíndrico, alongado e coberto por um forte revestimento (cutícula) trocado a cada mudança de fase larval, os quais lhes conferem grande resistência tanto no ambiente externo quanto no interior do hospedeiro.

- ***Ascaris lumbricoides:*** nematódeo da família Ascarididae. É o geo-helminto de maior tamanho, podendo atingir 30 cm. Os adultos localizam-se ao longo de todo o intestino delgado.
- ***Trichuris trichiura:*** pertence à família Trichuridae. É um verme de pequeno porte (3 cm a 5 cm), com corpo afilado na extremidade anterior e espesso na posterior, o que lhe confere aspecto de "chicote". Localiza-se no intestino grosso.
- ***Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus:*** pertencem à família Ancylostomida. São parasitos de aproximadamente 1 cm de comprimento, que habitam o duodeno, a primeira porção do intestino delgado, logo após o estômago. Possuem ampla cavidade bucal, provida de lâminas (*N. americanus*) e dentes (*A. duodenale*), que lhes permitem prender-se à parede do intestino em busca de alimento (tecido e sangue). Isso pode promover um acentuado quadro de anemia, o que explica a ancilostomíase ser conhecida popularmente como "amarelão", pela palidez que se acentua com agravamento da anemia.

RESERVATÓRIO

Hospedeiro definitivo

O ser humano.

Hospedeiro intermediário

Não há hospedeiros intermediários envolvidos na transmissão das geo-helmintíases.

VETORES

Embora sem extensa comprovação da importância de vetores, alguns insetos, como baratas, formigas e principalmente moscas, podem carrear mecanicamente os ovos dos geo-helmintos presentes nas fezes humanas e contaminar alimentos expostos.

Chuvas e ventos também contribuem na disseminação dos ovos, contaminando mananciais de água e sistemas de produção de alimentos.

MODO DE TRANSMISSÃO

O ser humano adquire a ascaridíase e a tricuríase mediante a ingestão de ovos embrionados presentes em alimentos crus mal lavados ou pela ingestão de água contaminada, não tratada ou não filtrada. Hábitos inadequados de higiene – como não lavar as mãos após utilizar instalações sanitárias, antes da alimentação ou da manipulação de alimentos – constituem importantes formas de adquirir a infecção.

Nas ancilostomíases, ocorre penetração ativa das larvas infectantes do *A. duodenale* ou do *N. americanus* na pele íntegra do hospedeiro. A contaminação ocorre quando há contato direto da pele com solo contaminado por fezes humanas (mais frequente) ou por via oral através da água contaminada.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

A duração do ciclo evolutivo dos geo-helmintos, que compreende o período desde a contaminação até a eliminação de ovos no ambiente, por meio das fezes, varia de acordo com a espécie infectante, mas em geral situa-se em torno de 60 a 80 dias.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissão ocorre quando a pessoa infectada elimina ovos viáveis no ambiente. Esse período pode chegar a cinco anos após a infecção e prolongar-se caso o paciente sofra sucessivas reinfecções e não receba tratamento adequado.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade humana é universal. Entretanto, crianças em idade escolar apresentam importante papel na disseminação das geo-helmintíases, pois constituem um grupo altamente suscetível e são responsáveis pela eliminação de grande quantidade de ovos no ambiente por meio das fezes. Essa condição tende a se agravar quando as crianças são expostas a precárias condições de higiene

e à falta de saneamento básico. A prevalência e a intensidade de infecção por *A. lumbricoides* e *T. trichiura* comumente atinge os níveis mais elevados entre crianças de 5 a 14 anos, enquanto o nível máximo da infecção por ancilostomídeos ocorre em adultos com mais de 20 anos. A imunidade adquirida dos adultos é observada mediante redução da prevalência e da carga parasitária, quando comparada às faixas etárias mais jovens, principalmente nas áreas endêmicas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na maioria das vezes, as pessoas com geo-helmintíases são assintomáticas. No entanto, altas cargas parasitárias e ocorrência de poliparasitismo podem desencadear manifestações clínicas severas.

Na fase inicial, pode haver febre, suores, fraqueza, palidez e náuseas. Tosse, febre e eosinofilia no hemograma indicam uma patologia transitória pela passagem de larvas pelo pulmão. Após o surgimento das formas adultas dos vermes no intestino, o paciente pode apresentar desconforto abdominal, cólicas intermitentes, perda de apetite, diarreia, dores musculares e anemia de diversos graus.

As principais manifestações clínicas provocadas pela infecção por helmintos estão relacionadas à má absorção de nutrientes, à enterite crônica e à redução da capacidade de aproveitamento de alimentos ingeridos.

COMPLICAÇÕES

A gravidade da doença está associada, principalmente, ao impacto crônico e insidioso sobre a saúde e a qualidade de vida dos infectados, especialmente nas crianças, na redução da capacidade de aprendizado.

Apesar das infecções por geo-helmintos serem raramente letais, elas acarretam grandes deficiências nutricionais, físicas, intelectuais e cognitivas causando morbidade significativa.

A migração de grandes quantidades de larvas para o fígado e para os pulmões pode ocasionar desconforto na região hepática, ânsia de vômito, febre, sibilância e tosse, podendo desencadear um quadro de pneumonia verminótica, caracterizada pelos sintomas anteriormente referidos, achados de consolidações efêmeras e grosseiras nos pulmões, e aumento dos leucócitos e eosinófilos no sangue periférico.

A desnutrição ou a associação com outras enfermidades pode agravar o quadro clínico das helmintíases. A migração errática de vermes adultos de *A. lumbricoides* pode originar quadros pouco frequentes, mas muito graves de obstrução de vias aéreas, do colédoco, do canal pancreático e da luz do apêndice cecal. Quando a carga parasitária é muito grande, os vermes adultos de *A. lumbricoides* podem formar massas entrelaçadas e causar obstrução intestinal, provocando abdome agudo.

Nos pacientes acometidos por ancilostomíases, é possível verificar lesões cutâneas devido à penetração ativa das larvas e, no caso de reinfecções, pode haver o desenvolvimento de processo de hipersensibilidade. Essas lesões cutâneas, na forma de pontos inflamados e com muito prurido, são popularmente conhecidas como "coceira da terra", muito semelhante à "coceira da água" ou à dermatite cercariana pela penetração de formas larvares de diversos trematódeos, entre eles o *S. mansoni*.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Realizado por meio de exames parasitológicos de fezes, pelo método de Kato-Katz ou pelos métodos de sedimentação espontânea, tais como o método Lutz, também chamado de Hoffman, Pons e Janer (HPJ), para a visualização dos ovos dos helmintos.

Quando se objetiva a contagem de ovos por grama de fezes, que permite avaliar a intensidade da infecção, o método de diagnóstico recomendado é o de Kato-Katz. Os métodos imunológicos ou de reação em cadeia da polimerase (PCR) nas fezes, atualmente disponíveis, não dispensam a coproscopia, e têm indicação quando o exame de fezes for negativo, diante da possibilidade de estrongiloidíase complicada por migração de larvas pelos tecidos. Nessa situação, é recomendada a busca de larvas no escarro, em lavados gástrico ou brônquico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na ascaridíase, o diagnóstico diferencial deve ser feito com estrongiloidíase, amebíase, apendicite, pneumonias bacterianas e outras parasitoses. No entanto, os quadros clínicos não possibilitam distinguir as verminoses intestinais, pois as complicações obstrutivas, como, por exemplo, as causadas por *A. lumbricoides*, podem ser semelhantes às produzidas por outras causas. No caso da ancilostomíase, o diagnóstico diferencial deve ser feito com anemia por outras etiologias e outras parasitoses.

TRATAMENTO

Realizado com medicamentos de uso oral, de amplo espectro e de baixo custo. O medicamento de primeira escolha, disponibilizado gratuitamente na Rede de Atenção à Saúde (RAS), é o albendazol na apresentação de 400 mg, que integra o Componente Básico da Assistência Farmacêutica e a *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: 2020* (Brasil, 2020). Entretanto, existem outras opções disponíveis: nitazoxanida, mebendazol, levamizol, flubendazol, piperazina e palmoato de pirantel. Esses medicamentos, em geral, apresentam poucos efeitos colaterais e baixa toxicidade, mas recomenda-se não serem utilizados durante a gestação.

Nos casos de obstrução intestinal decorrente da ascaridíase, após a tentativa de paralisação dos vermes com piperazina, uso de laxante salino e massageamento do abdome, pode haver necessidade de intervenção cirúrgica para remoção mecânica do que é chamado de "bolo de *Ascaris*" (Opas, 2018).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVO

Reduzir a prevalência das geo-helmintíases por meio do controle das fontes de contaminação do meio ambiente, bem como da administração de medicamentos de amplo espectro.

DEFINIÇÃO DE CASO

Todo indivíduo que apresente ovos de *Ascaris lumbricoides*, e/ou de *Trichuris trichiura*, e/ou de ancilostomídeos *(Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus)* em amostra de fezes.

NOTIFICAÇÃO

As geo-helmintíases não são doenças de notificação compulsória nacional, porém são notificadas no **Sistema de Informação do Programa de Controle de Esquistossomose (SISPCE)**, nas áreas endêmicas para esquistossomose.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação epidemiológica para geo-helmintíases é realizada pelas equipes de saúde do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), nos municípios endêmicos para a doença dos municípios endêmicos para esquistossomose, por meio do **SISPCE**.

Essa atividade deve ser ampliada por meio da integração e da participação das equipes da Atenção Básica de Saúde dos municípios.

VIGILÂNCIA SOBRE FATORES AMBIENTAIS E SANEAMENTO AMBIENTAL

As ações de saneamento ambiental buscam proteger e melhorar as condições de vida da população, mediante abastecimento de água para consumo humano, esgotamento sanitário, coleta e disposição de resíduos sólidos e líquidos, melhoria de infraestrutura sanitária, instalações hidrossanitárias domiciliares, controle de vetores e de reservatórios de doenças transmissíveis.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVOS

Diminuir a transmissão, a distribuição e a ocorrência da doença na população, na perspectiva de eliminação como problema de saúde pública.

ESTRATÉGIAS

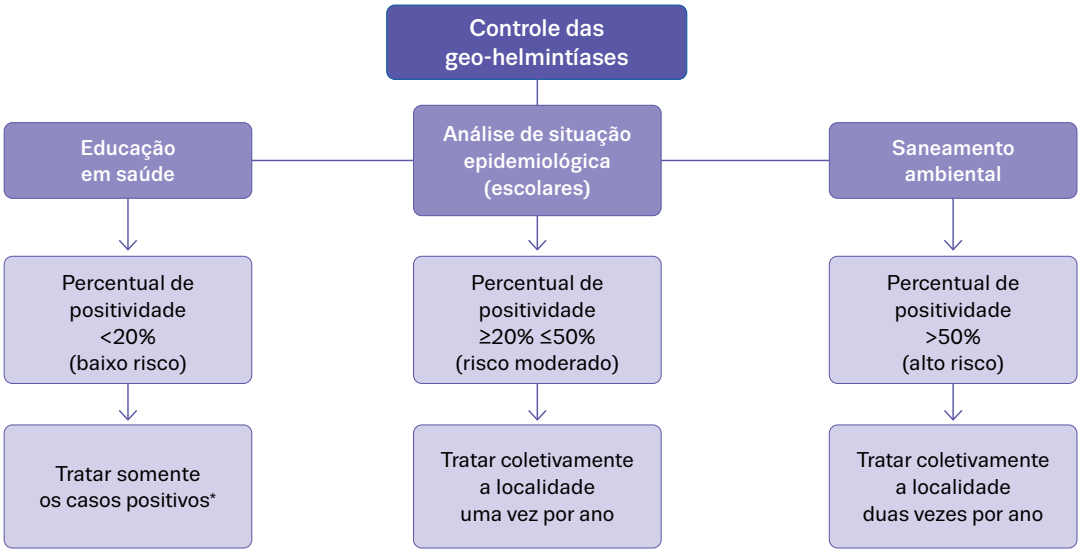
A estratégia de controle das geo-helmintíases recomendada é a utilização de medicação antiparasitária, medidas de educação em saúde e melhorias ambientais e de saneamento.

Deve-se inicialmente ter uma análise da situação epidemiológica das comunidades/territórios, por meio da realização de exames de fezes, para a definição da estratégia de tratamento a ser instituída (Figura 1).

O tratamento coletivo é uma forma efetiva de controle das geo-helmintíases, uma vez que reduz a carga parasitária e as fontes de contaminação do ambiente.

A intervenção de administração massiva de medicamentos em populações pré-escolares, escolares e em mulheres em idade fértil vem sendo recomendada para ser utilizada de forma integrada com outras doenças infecciosas negligenciadas (DIN) prevalentes na comunidade/território. O tratamento deve ser realizado pelos profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS).

FIGURA 1 – Algoritmo de controle das geo-helmintíases



Fonte: Word Health Organization, 2011.

*__Caso positivo__ é todo indivíduo que apresente ovos de *A. lumbricoides*, e/ou de *T. trichiura*, e/ou de ancilostomídeos em amostras de fezes.

EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Os programas de educação em saúde alertam para a importância do conhecimento sobre as consequências da ação dos geo-helmintos na saúde da população e conscientizam acerca das necessidades de mudanças de hábitos de higiene, nos âmbitos pessoal e coletivo.

Os profissionais de saúde, os professores e as associações comunitárias desempenham importante papel nesse processo de mudança.

As orientações sobre higiene pessoal e coletiva incluem:

- Uso de instalações sanitárias visando evitar a contaminação do solo.
- Lavagem adequada das mãos antes das refeições e ao manusear os alimentos.
- Higienização cuidadosa dos alimentos que serão ingeridos crus (hortaliças, frutas e legumes).

- Proteção dos alimentos contra poeira, moscas e outros vetores.
- Não utilização de fezes humanas como adubo sem tratamento adequado.
- Utilização de calçados e roupas adequadas, quando em ambiente contaminado.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 18 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia Prático para o controle das geo-helmintíases.** Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_controle_geohelmintiases.pdf. Acesso em: 26 nov. 2020.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da esquistossomose mansoni e geo-helmintoses**. Belo Horizonte: Fiocruz Minas, 2018. 76 p. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinan/inpeg/RelatorioINPEG.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A. simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972. Disponível em: http://www.imt.usp.br/wp-content/uploads/revista/vol14/397-400.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Plano de ação para a eliminação de doenças infecciosas negligenciadas e pós eliminação 2016-2022**. CD55/15. 2016. 68ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas, Washington, D.C., EUA, 26 a 30 de setembro de 2016. Disponível em: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-15-p.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Directrices:** Quimioterapia preventiva para controlar las geohelmintiasis en grupos de población en riesgo. Genebra, 2018. Versión oficial en espanõl de la obra original en inglés.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Helminth control in school age children**: a guide for managers of control programmes. 2. ed. Genebra: WHO, 2011. 76 p. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241548267/en/. Acesso em: 7 fev. 2021.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of schistossomiasis and soil-transmitted helminthiasis**: report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, 2002. 57p. (WHO Techinical Report Series, n. 912). Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42588. Acesso em: 26 nov. 2020.

TRACOMA

CID-10: A71 – tracoma; B94.0 – sequelas de tracoma

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

É uma doença ocular inflamatória crônica, uma ceratoconjuntivite que, em decorrência de infecções repetidas, produz cicatrizes na conjuntiva palpebral, podendo levar à formação de entrópio (pálpebra com a margem virada para dentro do olho) e triquíase (cílios invertidos tocando o olho). As lesões resultantes desse atrito podem levar a alterações na córnea, causando cegueira. Nas comunidades endêmicas de tracoma, as crianças são frequentemente infectadas pela *Chlamydia trachomatis* devido à tendência em terem contato mais próximo com outras pessoas e por não manterem as suas faces livres de secreções. As formas sequelares do tracoma ocorrem principalmente na idade adulta.

AGENTE ETIOLÓGICO

A bactéria Gram-negativa *Chlamydia trachomatis*, nos sorotipos A, B, Ba e C.

RESERVATÓRIO

O ser humano com infecção ativa na conjuntiva ou outras mucosas, principalmente crianças de 1 a 9 anos de idade, em populações nas quais o tracoma é endêmico.

VETORES

Alguns insetos, como a mosca doméstica (*Musca domestica*) e a lambe-olhos (*Hippelates* sp.).

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre durante a infecção ativa, tanto na forma direta, de pessoa a pessoa, por contato com as secreções oculares, como na forma indireta, por meio de contato com objetos contaminados, como toalhas, lenços e fronhas. As moscas podem contribuir para a disseminação da doença por transmissão mecânica.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

De 5 a 12 dias.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A transmissão ocorre enquanto houver lesões ativas nas conjuntivas, por um período que pode durar vários anos.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. As crianças são as mais vulneráveis, inclusive a reinfecções. Não se observa imunidade natural ou adquirida à infecção pela *C. trachomatis*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tracoma inicia-se sob a forma de uma conjuntivite folicular, com hipertrofia papilar e infiltrado inflamatório difuso que se estende pelo epitélio conjuntival, especialmente na conjuntiva tarsal superior.

Nos casos mais brandos da doença, os folículos podem regredir espontaneamente. Nos casos mais graves, os folículos evoluem para necrose, com formação de pequenos pontos cicatriciais na conjuntiva. Após vários episódios de reinfecções, com grande quantidade de folículos sendo transformados em cicatrizes, esses pontos confluem e produzem cicatrizes mais extensas. As cicatrizes podem levar à formação de entrópio (pálpebra com a margem virada para dentro do olho) e triquíase (cílio em posição defeituosa nas bordas da pálpebra, tocando o globo ocular). Essa alteração pode provocar ulcerações corneanas, com consequente opacificação, que pode levar a graus variados de diminuição da acuidade visual e cegueira.

Na forma ativa e transmissível da doença, podem ser observados dois tipos de reação conjuntival na inflamação tracomatosa: a folicular e a infiltração difusa. Ambas podem ocorrer simultaneamente. Para fins de classificação diagnóstica, foram definidos graus de inflamação tracomatosa da conjuntiva:

- Predominância de inflamação folicular: tracoma inflamatório folicular.
- Predominância de infiltração e espessamento difuso da conjuntiva: tracoma inflamatório intenso.

Nas formas sequelares do tracoma, podem se observar sinais de cicatrização tracomatosa da conjuntiva tarsal superior – tracoma cicatricial, alterações na posição de pelo menos um cílio de pálpebra superior tocando globo ocular –, triquíase tracomatosa e visualização de opacidade de córnea com obscurecimento de margem da pupila – opacificação corneana.

- Tracoma cicatricial.
- Triquíase tracomatosa.
- Opacificação corneana.

A sintomatologia associada ao tracoma inflamatório inclui lacrimejamento, sensação de corpo estranho, discreta fotofobia e prurido. Uma grande proporção de casos de tracoma, principalmente entre as crianças mais jovens, é assintomática.

As pessoas que apresentam entrópio, triquíase tracomatosa e ulcerações corneanas referem dor constantemente e intensa fotofobia.

Infecções bacterianas secundárias podem estar associadas ao quadro, contribuindo para aumentar a gravidade da doença.

COMPLICAÇÕES

As complicações do tracoma ocorrem pela reincidência de infecções em áreas de média e alta prevalência, com evolução da forma ativa inflamatória para as formas sequelares, caracterizadas pela presença da triquíase tracomatosa e da opacificação corneana, podendo evoluir para a diminuição da acuidade visual, até a cegueira. Pacientes com quadros cicatriciais de tracoma também apresentam olho seco e meibomite.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico do tracoma é essencialmente clínico-epidemiológico. É realizado por meio de exame ocular externo, utilizando-se lupa binocular de 2,5 vezes de aumento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial deve ser utilizado para a constatação da circulação do agente etiológico na comunidade, e não para a confirmação de cada caso individualmente.

- **Cultura**: técnica laboratorial padrão; não disponível para uso na rotina das ações de vigilância epidemiológica do tracoma, por ser um procedimento complexo e de alto custo.
- **Imunofluorescência direta**: técnica mais simples e disponível nos laboratórios da rede pública. No momento, há dificuldade de aquisição dos kits diagnósticos.
- **Técnicas de amplificação do ácido nucleico**: reação em cadeia da polimerase (PCR), que apresenta maior sensibilidade para a detecção da clamídia. Encontra-se em fase de avaliação no País, para implantação em laboratórios de referência.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser realizado com as outras conjuntivites foliculares, como foliculoses, conjuntivite folicular tóxica e conjuntivites foliculares agudas e crônicas de qualquer etiologia (exemplos: herpes simples, adenovírus, molusco contagioso, conjuntivite de inclusão do adulto).

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é curar a infecção e interromper a cadeia de transmissão da doença. O tratamento com antibiótico é indicado para portadores das formas ativas do tracoma (tracoma inflamatório folicular e/ou tracoma inflamatório intenso). A azitromicina integra o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Rename) e é o medicamento preconizado, sendo o uso regulamentado pela **Portaria n.º 67, de 22 de dezembro de 2005**, do Ministério da Saúde. Essa medicação é distribuída aos estados pelo Ministério da Saúde. A dosagem preconizada de azitromicina é de 20 mg/kg de peso em dose única, via oral, dose máxima 1 g (Brasil, 2005).

Outros antibióticos podem ser administrados, conforme os esquemas terapêuticos descritos a seguir:

- **Eritromicina:** 250 mg, de 6 em 6 horas, via oral, durante 3 semanas (50 mg/kg de peso por dia).
- **Tetraciclina:** 250 mg, de 6 em 6 horas, via oral, durante 3 semanas (somente para maiores de 10 anos).
- **Doxiciclina:** 50 mg, de 12 em 12 horas, via oral, durante 3 semanas (somente para maiores de 10 anos).
- **Sulfadiazina (sulfa):** 250 mg, de 6 em 6 horas, via oral, durante 3 semanas.

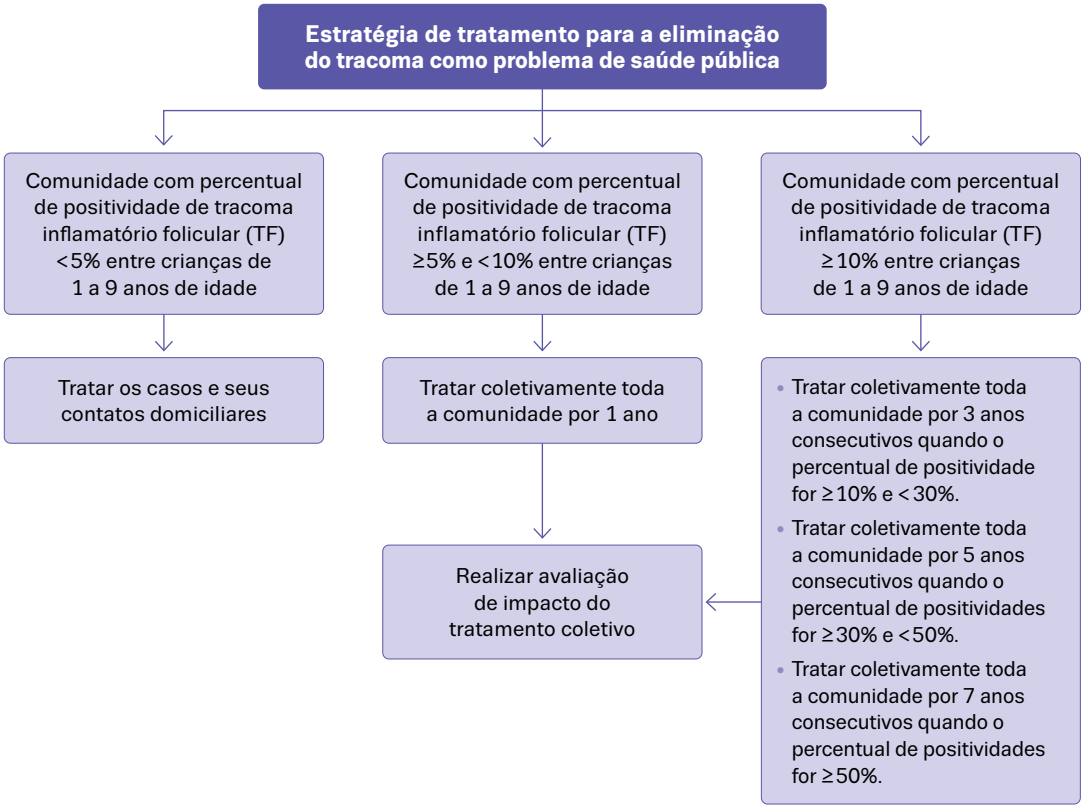
Pode-se realizar tratamento tópico, por meio de colírio de sulfa ou de azitromicina, pomada de tetraciclina, porém essas apresentações não se encontram disponíveis no mercado nacional.

TRATAMENTO COLETIVO

O tratamento coletivo é uma estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e deve ser utilizada quando a positividade de tracoma inflamatório folicular entre examinados de 1 a 9 anos de idade encontra-se com valores iguais ou acima de 5%, tendo como objetivo diminuir a circulação da bactéria na comunidade.

Diferentes estratégias de tratamento podem ser utilizadas (Figura 1).

FIGURA 1 – Estratégias de tratamento para a eliminação do tracoma como problema de saúde pública



Fonte: ITI (2019).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todos os casos suspeitos de entrópio palpebral e triquíase tracomatosa devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, a fim de verificar a necessidade de cirurgia corretiva das pálpebras. A epilação dos cílios é indicada aos pacientes que vivem em locais de difícil acesso, enquanto aguardam cirurgia.

Todos os casos de opacificação corneana devem ter a acuidade visual medida e ser encaminhados à referência oftalmológica.

O registro dos procedimentos com a especificação da causa da triquíase de origem tracomatosa é assinalado com o Código Principal da Doença – Código B94.0 – Sequelas de tracoma e o Código Secundário H0.20 – Entrópio e triquíase da pálpebra, de acordo com os códigos descritos na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), nas bases de dados dos bancos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS) e do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Verificar a ocorrência de tracoma, mediante a realização regular de busca ativa de casos e dos contatos domiciliares.
- Realizar o diagnóstico e o tratamento dos casos com infecção ativa e seus contatos domiciliares, adotando medidas de prevenção, vigilância e controle.
- Monitorar a ocorrência e a distribuição da doença, por meio de inquéritos, para verificar a tendência e a situação epidemiológica.
- Avaliar o impacto das medidas adotadas e adequar estratégias recomendadas com vistas à eliminação da doença como problema de saúde pública.
- Identificar casos de triquíase tracomatosa, por meio de busca ativa, e encaminhar para referência oftalmólogica, para avaliação de necessidade de cirurgia.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Indivíduos que apresentam história de "conjuntivite prolongada" ou referem sintomatologia ocular de longa duração (ardor, prurido, sensação de corpo estranho, fotofobia, lacrimejamento e secreção ocular), especialmente na faixa etária de 1 a 9 anos de idade.

Os contatos de casos confirmados de tracoma devem ser considerados casos suspeitos.

Confirmado

Qualquer indivíduo que, por meio de exame ocular externo, apresentar um ou mais dos seguintes sinais:

- Inflamação tracomatosa folicular: quando estão presentes 5 ou mais folículos (protuberâncias redondas ou manchas arredondadas e mais claras que o tecido circundante) cada um com pelo menos 0,5 mm de diâmetro, na conjuntiva da pálpebra superior do olho, em sua região central.

- Inflamação tracomatosa intensa: quando ocorre espessamento da conjuntiva da pálpebra superior que se apresenta enrugada e avermelhada, não permitindo a visualização de mais de 50% dos vasos tarsais profundos.
- Cicatrização conjuntival tracomatosa: quando se encontram presentes cicatrizes na conjuntiva da pálpebra superior. A conjuntiva tem uma aparência esbranquiçada, fibrosa com bordas retas, angulares ou estreladas.
- Triquíase tracomatosa: quando há pelo menos um cílio da pálpebra superior tocando o globo ocular, ou quando há evidência de epilação recente de cílios da pálpebra superior (Solomon, 2020).
- Opacificação corneana: quando se visualiza a opacificação da córnea com obscurecimento de pelo menos uma parte da borda da pupila.

Não existem casos isolados de tracoma. Se não houver caso associado ao caso-índice, o diagnóstico é de conjuntivite de inclusão.

A conjuntivite de inclusão é uma afecção ocular que tem como agente etiológico a *Chlamydia trachomatis* dos sorotipos D e K (diferentes do tracoma), encontrado no trato genital de indivíduos adultos. Costuma afetar jovens sexualmente ativos e, assim como no tracoma, o tratamento consiste no uso de antibióticos, como azitromicina e doxiciclina.

A exceção é feita aos casos de tracoma cicatricial, que indicariam uma infecção no passado; ou cicatrizes tracomatosas associadas às formas ativas (tracoma inflamatório folicular e/ou tracoma inflamatório intenso), que indicariam que o caso-índice tem a doença há muito tempo.

A constatação de um caso isolado de tracoma ativo na comunidade requer investigação epidemiológica de seus contatos. Se não se identificar relação com os contatos, provavelmente é um caso importado, que contraiu a doença em outro local.

Descartado

Qualquer indivíduo que, por meio de exame ocular externo, não apresente sinais clínicos de tracoma.

NOTIFICAÇÃO

O tracoma não é uma doença de notificação compulsória, entretanto é uma doença sob vigilância epidemiológica, de interesse nacional. O registro das atividades de vigilância e controle do tracoma deve ser realizado no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação** (Sinan), utilizando-se o **Boletim de Inquérito de Tracoma**. Além de registrar as atividades de busca ativa e de informações a respeito dos casos positivos no Sinan em âmbito local, deve-se preencher a ficha de acompanhamento dos casos para controle do tratamento.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação epidemiológica do tracoma ocorre por meio de inquéritos padronizados, em áreas de risco social e epidemiológico. Os casos suspeitos de triquíase tracomatosa devem ser registrados e os pacientes devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica em serviços de referência, para se verificar a necessidade de cirurgia e monitoramento.

VIGILÂNCIA SOBRE FATORES AMBIENTAIS

As áreas de maior prevalência de tracoma geralmente apresentam deficientes condições de vida, precariedade de saneamento, destino inadequado de dejetos e dificuldades de acesso à água, sendo esses fatores determinantes para a manutenção de elevados níveis endêmicos. Assim, as melhorias de saneamento e de acesso ao abastecimento de água, em conjunto com melhorias ambientais, representam importantes medidas de prevenção e controle da doença. Nesse sentido, é fundamental a articulação intra e intersetorial para planejamento integrado de projetos de melhorias ambientais e de saneamento.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

OBJETIVO

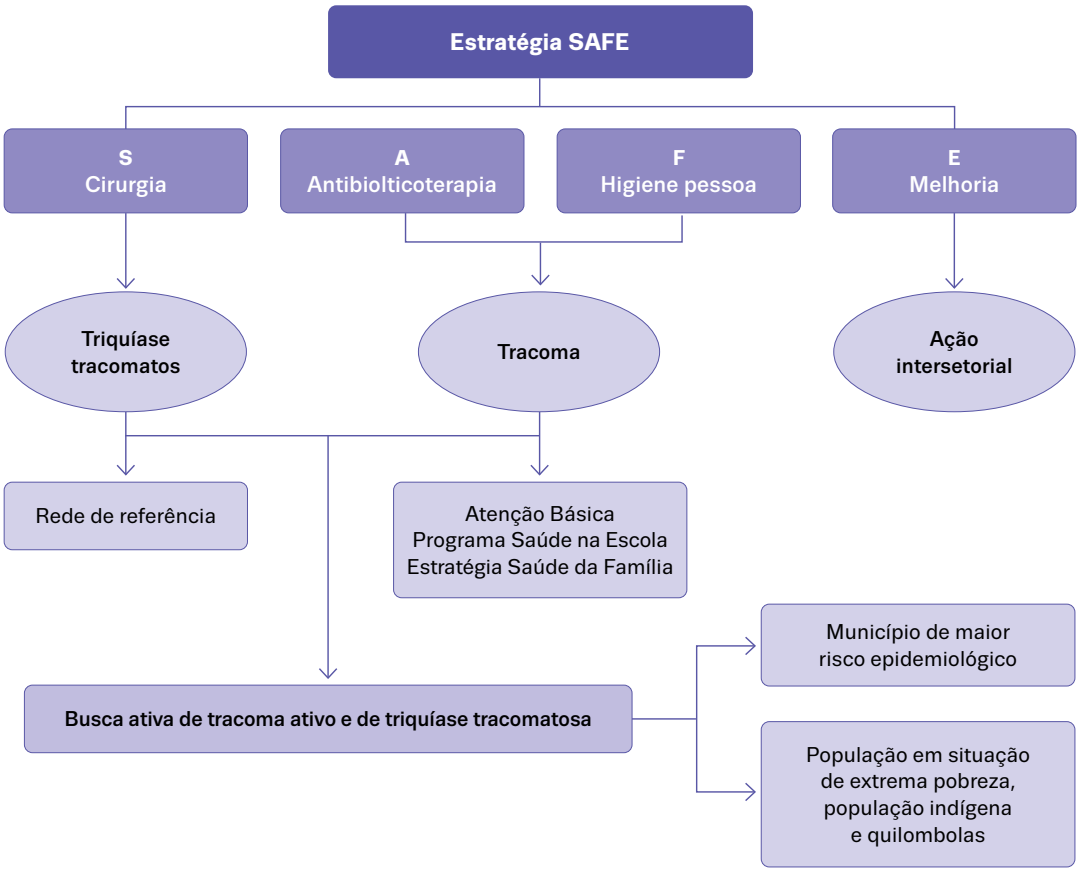
Diminuir a transmissão, a distribuição e a ocorrência da doença na população e eliminar o tracoma como problema de saúde pública.

ESTRATÉGIA

A OMS considera o tracoma uma doença negligenciada e causadora da pobreza, por atingir populações mais vulneráveis, encontrando-se a doença na lista daquelas que se objetiva eliminar como problema de saúde pública no mundo.

É recomendada a estratégia SAFE (*surgery*, *antibiotics*, *facial cleanliness*, *environmental improvement*; ou cirurgia, antibióticos, lavagem facial, melhorias ambientais e de saneamento) para a eliminação do tracoma como problema de saúde pública (Figura 2).

FIGURA 2 – Estratégia para eliminação do tracoma como problema de saúde pública



Fonte: DEDT/SVSA/MS.

Os indicadores de eliminação do tracoma como problema de saúde pública definidos pela OMS estão listados a seguir:

- Prevalência do tracoma inflamatório folicular em crianças de 1 a 9 anos de idade inferior a 5%, nos distritos anteriormente endêmicos.
- Prevalência de triquíase tracomatosa desconhecida pelo sistema de saúde* inferior a 0,2% na população de ≥15 anos de idade, em distritos anteriormente endêmicos.
- Adicionalmente, o país deve apresentar uma estratégia definida para identificar e gerenciar casos incidentes de triquíase tracomatosa.

*A triquíase tracomatosa "desconhecida pelo sistema de saúde" exclui a triquíase tracomatosa em indivíduos com recidiva pós-cirúrgica, a triquíase tracomatosa em indivíduos que recusaram o tratamento cirúrgico, e a triquíase tracomatosa com cirurgia programada com data agendada, mas cujo procedimento cirœrgico ainda não foi realizado (OMS, 2019).

FORTALECIMENTO DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA E CONTROLE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

A integração com a Atenção Primária é fundamental para a vigilância e o controle do tracoma, com vistas à sua eliminação como problema de saúde pública. A Estratégia Saúde da Família (ESF), adotada nas práticas de Atenção Primária do Sistema Único de Saúde (SUS), constitui importante intervenção de atenção às populações mais vulneráveis, identificando espaços geográficos de maior risco, e contribuindo para um acesso oportuno ao tratamento e às ações educativas de promoção e prevenção de doenças.

VIGILÂNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS AO TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICO

Deve ser instituída a vigilância de eventos adversos pelo uso da azitromicina com a finalidade de se conhecer a ocorrência, a distribuição e a frequência de tais eventos e subsidiar a adoção de medidas de segurança oportunas. São efeitos adversos mais frequentes associados ao uso da azitromicina: diarreia, dor abdominal, náusea, vômito e desconforto abdominal.

DESENVOLVIMENTO DE AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE E DE MELHORIAS AMBIENTAIS E DE SANEAMENTO

As ações educativas em saúde e de melhorias ambientais, de acesso à água e ao saneamento básico são fundamentais nas atividades de prevenção e controle da doença, e possibilitam a mobilização da população na participação ativa por melhores condições de saúde.

Nesse sentido, recomenda-se:

- Intensificar as orientações para incentivo às práticas de cuidados corporais e de higiene facial das crianças, em especial nas escolas, creches e comunidades mais vulneráveis.
- Enfatizar a importância do uso individual de objetos pessoais, como toalhas, fronhas, lençóis e redes, entre outros.
- Planejar as ações educativas para a disponibilização de informações sobre formas de transmissão do conhecimento, envolvendo professores e toda a comunidade.
- Produzir e disponibilizar material para o desenvolvimento de ações educativas, como peças teatrais, histórias, criação de cartazes e folhetos.
- Buscar apoio dos meios de comunicação de massa, enquanto forma de divulgação e prevenção da doença, como reforço para as práticas propostas.
- Realizar articulação intersetorial para o desenvolvimento de ações de saneamento básico e acesso à água nas localidades de risco.
- Desenvolver intervenções de forma integrada com outras doenças transmissíveis prevalentes na comunidade, para otimização de esforços e aumento do impacto de cobertura da ação.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância do tracoma e sua eliminação como causa de cegueira**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 52 p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Portaria n.º 67, de 22 de dezembro de 2005**. Dispõe sobre a inclusão da azitromicina no tratamento sistêmico de tracoma. Brasília, DF: MS, 2005. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0067_22_12_2005.html. Acesso em: 7 fev. 2021.

INTERNATIONAL TRACHOMA INITIATIVE (ITI). **Manual de Gestão do Zithromax® 2019**: como aplicar, administrar e gerir com sucesso a doação Zithromax® para eliminação do tracoma. 2019. 59 p. Disponível em: https://www.trachoma.org/sites/default/files/2020-12/ITI_ZMG_PORT_121120_Online.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

LOPES, M. F. C. *et al*. Prevalência de tracoma entre escolares brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 451-459, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003428. Acesso em: 7 fev. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Relatório da 4ª Reunião Científica Global sobre o Tracoma:** Genebra, 27 a 29 de novembro de 2018. Genebra: OMS, 2019. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325121/WHO-CDS-NTD-PCT-2019.03-por.pdf?ua=1. Acesso em: 7 fev. 2021.

SOLOMON, A. W. *et al*. The Global Trachoma Mapping Project: Methodology of a 34-Country Population-Based Study. **Ophthalmic Epidemiology**, [*s. l.*], v. 22, n. 3, p. 214-225, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.3109/09286586.2015.1037401. Acesso em: 7 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global WHO Alliance for the Elimination of Blinding Trachoma by 2020. **Weekly epidemiological record**, Genebra, v. 87, n. 17, p. 161-168, 2012. Disponível em: https://www.who.int/trachoma/resources/who_wer8717/en/. Acesso em: 7 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Strategic and Technical Advisory Group on Neglected Tropical Diseases. **Technical Consultation on Trachoma Surveillance**: September 11-12, 2014. Genebra: WHO, 2015. Meeting Report. E-book. Disponível em: https://www.who.int/trachoma/resources/who_htm_ntd_2015.02/en/. Acesso em: 7 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Validation of Elimination of Trachoma as a Public Health Problem**. Genebra: WHO, 2016. (WHO/HTM/ NTD/2016.8). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208901/WHO-HTM-NTD-2016.8-eng.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

ONCOCERCOSE

CID-10: B73

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Também chamada de cegueira dos rios ou mal do garimpeiro. Doença parasitária crônica decorrente da infecção produzida por verme nematódeo que se localiza no tecido subcutâneo.

A causa principal é a picada do inseto conhecido como borrachudo ou pium infectado com larvas do parasita. Os vermes causadores da doença eliminam microfilárias que, ao se desintegrarem na pele, causam manifestações cutâneas, que podem ser agudas e/ou crônicas.

AGENTE ETIOLÓGICO

Nematódeo da espécie *Onchocerca volvulus*.

RESERVATÓRIO

Hospedeiro definitivo

Seres humanos.

Hospedeiro intermediário

Insetos conhecidos como borrachudo ou pium, do gênero *Simulium*, espécies *Simulium guianense* (principal), *S. incrustatum, S. oyapockense, S. exiguum, S. ochraceum, S. limbatum, S. Metallicum* e *S. rorotaense*.

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre pela picada do *Simulium* infectado com microfilárias no estágio L3, que são introduzidas na pele do indivíduo (Figura 1).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O desenvolvimento dos vermes desde a contaminação até a fase adulta leva bastante tempo. Em média, ocorre em um ano, mas pode variar de sete meses a mais de dois anos.

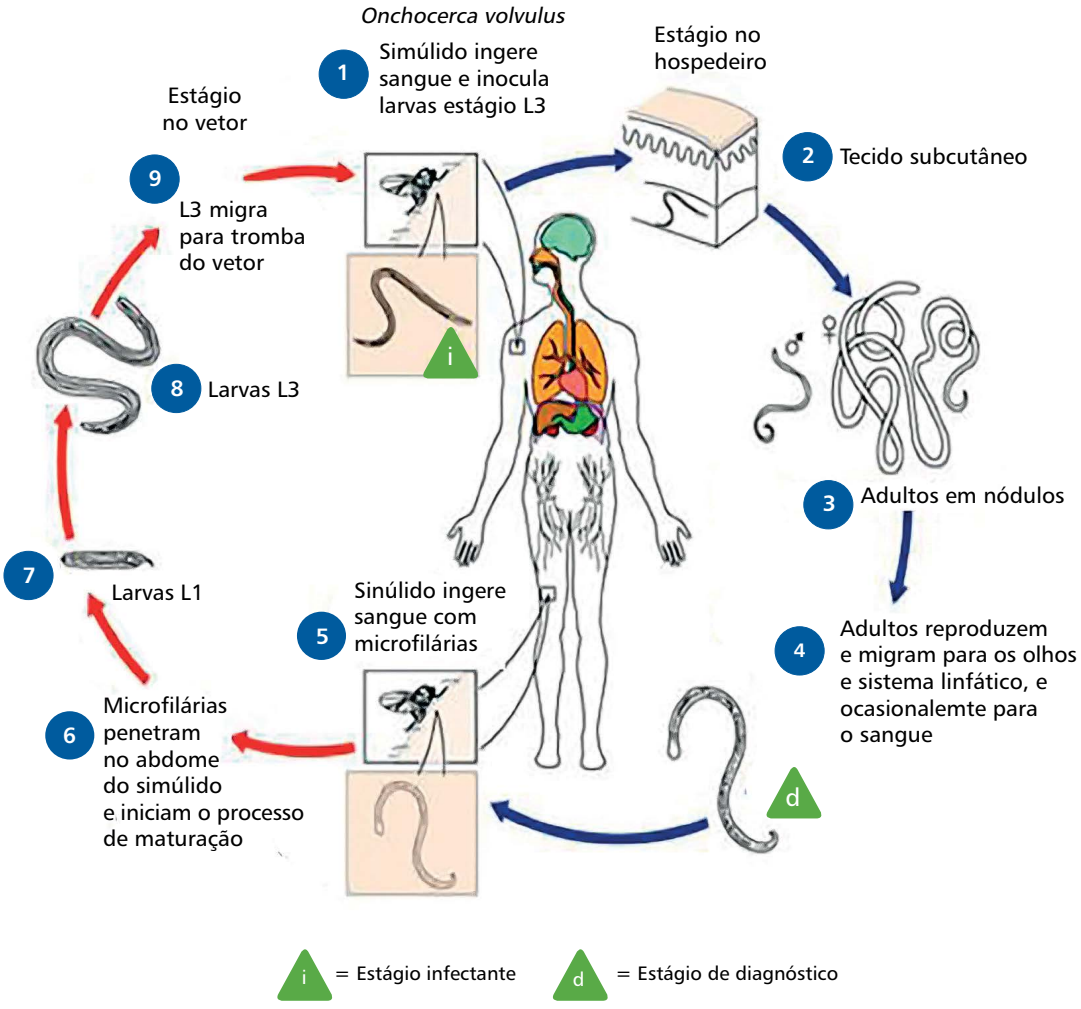
PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Pode durar anos. As filárias adultas permanecem vivas e ativamente reprodutivas no indivíduo por até 15 anos, mantendo assim o ciclo de transmissão, se não for tratado com ivermectina.

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

Qualquer indivíduo que permanecer na área endêmica sem tratamento. A infecção não confere imunidade ao indivíduo.

FIGURA 1 – Ciclo de transmissão da oncocercose



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Manifestações cutâneas agudas ou crônicas. Aparecimento de nódulos subcutâneos fibrosos móveis e indolores, sobre superficies ósseas, em várias partes do corpo.

Podem ocorrer alterações no olho, como conjuntivite, edema palpebral, esclerocerátite, ceratite puntiforme, irite ou iridociclite, esclerose lenticular, coriorretinite difusa degenerativa, e lesões do nervo óptico, podendo levar à cegueira.

COMPLICAÇÕES

As complicações por oncocercose estão relacionadas à perda progressiva da visão, podendo levar à cegueira.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da oncocercose é definido por critérios clínico-epidemiológicos e por meio de exames laboratoriais (Brasil, 2012; Opas; OMS, 2016, 2018; WHO, 2016).

É importante avaliar todo o histórico do caso em investigação desde a origem, o local de moradia ou os ambientes frequentados reconhecidamente endêmicos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico precoce da oncocercose é difícil, uma vez que a doença pode ser assintomática por anos. A suspeita clínica é gerada pelas manifestações cutâneas aliadas ao histórico epidemiológico do paciente.

O diagnóstico específico é realizado por meio da identificação do verme adulto ou das microfilárias, por meio de:

a) biópsia do nódulo ou fragmento cutâneo da escápula direita e quadril esquerdo;
b) punção por agulha e aspiração do nódulo;
c) exame oftalmoscópico do humor aquoso;
d) testes de imunidade: intradermorreação, imunofuorescência, ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação em cadeia da polimerase (PCR).

OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Além do diagnóstico laboratorial, o médico pode solicitar a realização de ultrassom para verificar a formação de nódulos pelo parasita.

Podem ser realizados exames moleculares, como a PCR, para identificar o *Onchocerca volvulus*, e sorologia específica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fotodermites, escabiose, micoses, avitaminose, bouba, hanseníase e sífilis.

TRATAMENTO

CONTRA MICROFILÁRIAS

É mundialmente recomendado o tratamento com ivermectina de todas as pessoas residentes em áreas endêmicas para oncocercose. A administração desse antiparasitário apresenta boa eficácia contra as microfilárias, mas não é eficiente no combate às filárias adultas que permanecem no

organismo do indivíduo, em constante reprodução, por até 15 anos (Brasil, 2012; Opas; OMS, 2016, 2018; WHO, 2016). A ivermectina é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e consta na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Rename) (Brasil, 2020).

CONTRA FILÁRIAS ADULTAS

O nematódeo *Onchocerca volvulus* abriga bactérias necessárias para a sua sobrevivência. Sem essas bactérias, o parasito morre por inanição. O uso dos antibióticos com um espectro de eficácia que visa especificamente à eliminação dessas bactérias é, portanto, uma chance de prevenir permanentemente a transmissão da "cegueira dos rios". O antibiótico doxiciclina, disponibilizado gratuitamente pelo SUS, é usado mundialmente para o tratamento da filária em hospitais, mas não é adequado para tratamento em massa em áreas remotas com infraestrutura precária (Brasil, 2020). Isso ocorre porque o antibiótico deve ser tomado diariamente durante um período de quatro a seis semanas, a fim de desenvolver seu efeito completo. Pesquisadores ainda estudam alternativas de ação mais rápida com tempos de tratamento mais curtos que erradiquem o nematoide *Onchocerca volvulus* em todas as suas fases de desenvolvimento (Brasil, 2012; Opas; OMS, 2016, 2018; WHO, 2016).

QUADRO 1 – Esquema terapêutico da oncocercose

MEDICAMENTO	APRESENTAÇÃO	DOSAGEM (PESSOAS ELEGÍVEIS)	EFEITOS COLATERAIS/ REAÇÕES ADVERSAS	INELEGÍVEIS AO TRATAMENTO
Ivermectina	Comprimidos de 3 mg	150 (microgramas) µg/kg **Critério peso:** • 15 kg a 25 kg = 1 comprimido • 25 kg a 44 kg = 2 comprimidos • 45 kg a 64 kg = 3 comprimidos • 65 kg a 84 kg = 4 comprimidos **Critério altura:** • 90 cm a 119 cm = 1 comprimido • 120 cm a 140 cm = 2 comprimidos • 141 cm a 158 cm = 3 comprimidos • > 158 cm = 4 comprimidos	Reações alérgicas; hepatites agudas; hematúria; *rash* cutâneo; dor muscular; dor articular; febre; náuseas; vômitos; gânglios linfáticos inchados; edema nas mãos, tornozelos e pés; diarreia; tontura; queda da pressão arterial; taquicardia; dor de cabeça; fadiga; distúrbios da visão e outras desordens oculares, como vermelhidão e infecção ocular; exacerbação da asma.	Crianças menores de 5 anos, 15 kg, 90 cm; gestantes; lactantes até uma semana após o parto.

Fonte: DEDT/SVSA/MS.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Interromper o ciclo de transmissão das microfilárias.
- Estimar a magnitude da morbidade e da endemicidade da doença na área endêmica.
- Verificar a presença de vetores contaminados.
- Verificar a ocorrência de transmissão recente.

DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Indivíduo residente em (ou procedente de) área endêmica sintomático ou assintomático, com quadro clínico sugestivo de oncocercose e/ou positivo para microfilárias nos exames laboratoriais. Todo caso suspeito deve ser submetido ao exame parasitológico.

Confirmado

Critério clínico-laboratorial

Todo indivíduo que apresente microfilárias em amostras de tecidos, PCR ou sorologia positiva.

Portador

Todo indivíduo que apresente filárias adultas e/ou microfilárias em amostra de tecidos ou em outros materiais orgânicos.

Descartado

Caso suspeito sem confirmação clínica ou laboratorial.

NOTIFICAÇÃO

A oncocercose não é uma doença de notificação compulsória, porém toda suspeita deve ser investigada e as medidas necessárias devem ser adotadas para conter a circulação do parasito.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Consiste na coleta detalhada de dados do caso suspeito mediante observação clínica e verificação do histórico do caso, com o objetivo de determinar o local de risco e onde possivelmente ocorreu a transmissão, bem como coleta e análise do material biológico para confirmação laboratorial.

PARA DETERMINAÇÃO DA EXTENSÃO DA ÁREA DE TRANSMISSÃO

A área de transmissão atualmente está restrita à terra indígena Yanomami (nos estados de Roraima e Amazonas), próxima à fronteira com a Venezuela. Essa área foi determinada por meio de inquérito basal realizado na década de 1990, e permanece a mesma até o momento.

COLETA E REMESSA DE MATERIAL PARA EXAMES

As amostras coletadas, tanto de material biológico humano quanto amostras de vetores, devem ser encaminhadas para análise ao **Laboratório de Simulídeos e Oncocercose (LSO)**, do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), localizado na Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (Fiocruz/RJ).

ENCERRAMENTO DE CASOS

Confirmado por critério laboratorial.

- **Óbito**: se há relato de óbito por oncocercose.
- **Caso descartado**: caso notificado cujo resultado laboratorial não foi confirmado ou teve como diagnóstico outra doença.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

A medida de prevenção adotada é o tratamento quimioprofilático com ivermectina a cada seis meses.

OBJETIVO

Interromper a cadeia de transmissão do parasito *Onchocerca volvulus*.

ESTRATÉGIAS

Controle de hospedeiros intermediários

Não há medida para conter a circulação do vetor, entretanto, uma vez mantidas as coberturas de tratamento com ivermectina acima de 85% de forma homogênea, em todas as comunidades da área endêmica, as chances de propagação da doença são remotas.

Educação em saúde

Periodicamente são realizadas ações de educação em saúde entre as comunidades indígenas residentes da área endêmica e entre os profissionais de saúde atuantes daquela área. O objetivo dessas ações é sensibilizar a população acerca da importância das medidas de prevenção, das formas de contaminação e da manutenção do tratamento quimioprofilático regular.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geo-helmintíases**: plano de ação 2011-2015. Brasília, DF: MS, 2012. 100 p. Disponível em: http://bvsms.doxiciclinasaude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniase.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Onchocerciasis**. Atlanta: CDC, 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html. Acesso em: 7 fev. 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **55º Conselho Diretor 68ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. Washington, D.C., EUA, 26-30 setembro de 2016**. Plano de ação para a eliminação de doenças infecciosas negligenciadas e pós eliminação 2016-2022. Washington, DC: OPAS, 2016. Disponível em: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-15-p.pdf. Acesso em: 7 fev. 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Reconhecimento de doenças tropicais negligenciadas pelas alterações cutâneas**: guia de treinamento para profissionais de saúde da linha de frente. Washington, DC: WHO, 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49714/97892757205301_por.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 7 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of control of neglected tropical diseases. **Guidelines for stopping mass drug administration and verifying elimination of human onchocerciasis**: criteria and procedures. 2020. [*S. l.*]: WHO, 2016. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241510011. Acesso em: 7 fev. 2021.

FILARIOSE LINFÁTICA

CID-10: B74.0

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

A filariose linfática (FL), doença parasitária crônica, é uma importante causa mundial de incapacidade permanente ou de longo prazo. Acomete, principalmente, os membros inferiores e o trato urogenital, sendo as suas principais apresentações clínicas o linfedema e a hidrocele. É também conhecida como "bancroftose", "filaríase de *Bancrofti*" e "elefantíase", em uma das suas manifestações crônicas (Fontes; Rocha, 2016).

AGENTE ETIOLÓGICO

Parasitos nematoides das espécies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. Nas Américas e na África, apenas a espécie *W. bancrofti* causa a filariose linfática. Os parasitos adultos medem em torno de 4 cm (machos) a até 10 cm (fêmeas) e habitam nos vasos linfáticos dos indivíduos infectados (Fontes; Rocha, 2016; Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

RESERVATÓRIO

O único reservatório conhecido da *W. bancrofti* é o ser humano que apresenta microfilárias no sangue. Pacientes com formas crônicas avançadas da doença, incluindo elefantíase, vivendo em área de alta transmissibilidade, raramente apresentam microfilaremia. Desse modo, na maioria das formas crônicas, os indivíduos são amicrofilarêmicos, não sendo, portanto, capazes de infectar o vetor transmissor (Fontes; Rocha, 2016; Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

VETOR

No Brasil, mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus*, também conhecidos como pernilongo, carapanã ou muriçoca, são os responsáveis pela transmissão do parasito (Rey, 2001).

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre unicamente por meio da picada da fêmea do mosquito vetor com larvas infectantes do parasito. Após a penetração, por meio de solução de continuidade deixada pela picada, as larvas infectantes migram para os vasos linfáticos, onde se desenvolvem até se tornarem parasitos adultos. Na presença de parasitos adultos machos e fêmeas, há reprodução e liberação dos embriões, denominados microfilárias, pelas fêmeas, que vão para o sangue periférico do hospedeiro humano, o que propiciará a infecção de novos mosquitos, iniciando-se um novo ciclo de transmissão (Rey, 2001; Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

No Brasil, as microfilárias apresentam periodicidade noturna no sangue periférico, com pico de microfilaremia ocorrendo entre 23h e 1h, com maior concentração em torno da meia-noite. Durante o dia, as microfilárias localizam-se nos capilares profundos, principalmente nos pulmões (Fontes *et al.*, 2000).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação, que vai desde a penetração da larva infectante no hospedeiro humano até o aparecimento das manifestações clínicas é muito variável, podendo oscilar de meses a alguns anos. No entanto, a infecção pode se desenvolver sem sintomatologia aparente. As manifestações crônicas, como a elefantíase, podem aparecer anos após a infecção (Fontes; Rocha, 2016).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A capacidade de transmitir o parasito inicia-se quando aparecem microfilárias na corrente sanguínea do hospedeiro humano, o que, para a *W. bancrofti*, ocorre em um período de aproximadamente nove meses após a picada infectante do mosquito. A microfilaremia pode persistir por um tempo superior a dez anos (tempo médio de vida do parasito adulto) e, durante esse período, a pessoa infectada poderá transmitir o parasito (Rey, 2001).

SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A susceptibilidade é universal, podendo ocorrer reinfecção (BRASIL, 2009). Entretanto, há um maior risco em aglomerados urbanos com alta densidade vetorial próximos as residências. Os casos graves, incluindo a elefantíase, geralmente ocorrem em áreas com alto índice de transmissão do parasito (Rey, 2001; Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período pré-patente, entre a penetração da larva infectante e o aparecimento de microfilárias na corrente sanguínea é, em geral, assintomático. O indivíduo que apresenta microfilárias circulantes, na sua grande maioria, não apresenta sintomatologia clínica. Pode haver, entretanto, "doença subclínica" com comprometimento (dilatação e tortuosidade) dos vasos linfáticos. O período agudo caracteriza-se pelo aparecimento de fenômenos inflamatórios, entre os quais, linfedema, orquite e epididimite. Finalmente, pode haver cronificação, que ocorre em pequena proporção dos casos. Nessa fase, predominam os fenômenos obstrutivos temporários, com a morte dos parasitos adultos, que podem conduzir ao linfedema, à hidrocele ou a outras formas deformantes e incapacitantes. A evolução para elefantíase está associada a infecções secundárias bacterianas e/ou fúngicas, em indivíduos acometidos de linfedema, ocorrendo também na expressão clínica de linfoescroto (Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

COMPLICAÇÕES

Obstrução temporária dos vasos linfáticos, linfedema e hidrocele. Infecções secundárias recorrentes em portadores de linfedema (dermatolinfangioadenite aguda – DLAA) (Rey, 2001).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O teste universal para a pesquisa da microfilária no sangue periférico é o teste de gota espessa (GE). Uma característica desse parasito é a periodicidade noturna das microfilárias no sangue periférico do hospedeiro humano. Por esta razão a coleta de sangue deve ser efetuada no horário entre 23h e 1h da manhã preferencialmente em torno da meia noite quando se observa maior concentração de microfilárias (Brasil, 2008).

O volume de sangue (aproximadamente 60 microlitros) e o horário da coleta são pontos imprescindíveis, que devem ser respeitados para garantir a qualidade e precisão do resultado.

Para aumentar a sensibilidade dessa técnica, recomenda-se preparar mais de uma lâmina de um mesmo paciente. A não observação dessas recomendações poderá acarretar um resultado falso-negativo.

A filtração de sangue venoso com anticoagulante (cerca de 10 ml) em membrana de policarbonato com 3 micrômetros de porosidade, é uma alternativa para indivíduos com baixa microfilaremia ou no controle de cura pós-tratamento parasitológico.

Outros testes diagnósticos podem ser utilizados para investigar a infecção por filariose linfática, como os testes sorológicos de pesquisa de antígeno circulante filarial e de pesquisa de anticorpo filarial, descritos a seguir:

a. **Pesquisa de antígeno circulante filarial**

   Existem dois testes disponíveis comercialmente para o diagnóstico do antígeno circulante filarial, o teste rápido denominado Teste da Fita Filarial (FTS, iniciais do teste em inglês) que é qualitativo e o teste quantitativo Og4c3-ELISA (Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

b. **Pesquisa de anticorpo filarial**

   Os dois teste estão disponíveis comercialmente, são o Bm14 e o Wb123, os quais são testes quantitativos realizados por meio da técnica do ELISA. Esses testes são recomendados para serem utilizados nas áreas endêmicas que foram submetidas ao tratamento em massa, atuando como um "sistema de alerta" de exposição as formas infectantes da *W. bancrofti*. Entretanto, o seu resultado positivo ou negativo no diagnóstico individual ainda não esta bem esclarecido, necessitando ainda o desenvolvimento de Pesquisas (Melo *et al.*, 2021).

ELETROFISIOLÓGICO, RADIOLÓGICO OU OUTRO

Diagnóstico por imagem

O exame de ultrassonografia é uma técnica não invasiva de baixo custo e disponível para detectar e monitorar parasitos adultos vivos e dilatação linfática. Possui potencialidade de detectar indivíduos infectados com formas adultas vivas de *W. bancrofti* em vaso linfático, particularmente em vasos intraescrotais do cordão espermático (Amaral *et al.*, 1994). Podem-se encontrar, durante todo o dia, parasitos adultos com movimentos ativos e ininterruptos – o que se denomina sinal da "dança das filárias" –, mesmo que todos os testes laboratoriais supracitados sejam negativos, sendo definidos esses casos como "infecção oculta".

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As formas crônicas de morbidade filarial devem ser distinguidas de outras patologias que cursam com edema de membros, hidrocele ou quilúria. No tocante ao linfedema, devem-se afastar as doenças renais, as cardiopatias e os problemas vasculares (varizes).

Nos quadros de linfedema, deve-se afastar a possibilidade de malformações do sistema linfático, linfedema congênito familiar e outras lesões do sistema linfático, tais como câncer e seu tratamento (radioterapia/esvaziamento de linfonodos etc.). Com relação à hidrocele, deve-se afastar os traumatismos, bem como a má formação do sistema linfático. Em referência aos casos de quilúria, deve-se afastar outras doenças renais, trauma, má formação da rede linfática, gravidez, entre outras causas (Araújo *et al.*, 2018; Aguiar-Santos *et al.*, 2021).

Infecções bacterianas recorrentes (DLAA) podem evoluir para linfedema crônico e até elefantíase, independentemente da origem filarial; e, exceto por dado epidemiológico claro e diagnóstico prévio de infecção filarial, é difícil separar as duas entidades (Brasil, 2009).

TRATAMENTO

O tratamento deverá ser ministrado em pacientes com presença de microfilárias e/ou parasitas adultos, detectada por exames laboratoriais e/ou por imagem.

O medicamento de escolha no Brasil é a dietilcarbamazina (DEC), cuja ação elimina as microfilárias e os parasitas adultos (Brasil, 2022). A DEC é um derivado da piperazina com rápida absorção e baixa toxicidade. Esse fármaco tem efeito micro e macrofilaricida, com redução rápida e significativa da densidade das microfilárias no sangue. O esquema-padrão de tratamento, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é de 6 mg/kg/dia por 12 dias, podendo-se dividir a dose total diária em três subdoses. Deve-se evitar sua administração em crianças com menos de 2 anos de idade, gestantes, mulheres no período de lactação e portadores de doenças crônicas (cardiopatas e renais crônicos).

O tratamento com DEC não está indicado em quadros crônicos de linfedema ou hidrocele, exceto em casos confirmados de infecção (detecção de microfilárias e/ou parasitas adultos).

Cabe destacar a importância do manejo da morbidade e da prevenção de incapacidade (MMPI), com vistas à redução do sofrimento e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos. Para tanto, é necessário prover acesso a cuidados básicos de saúde de qualidade e adequados para esses pacientes. No caso de hidrocele, o tratamento cirúrgico poderá ser indicado. Para o linfedema, as medidas mais importantes são o repouso do membro afetado, com fisioterapia para drenagem linfática, a orientação quanto à postura que favoreça essa drenagem e a instituição de hábitos de higiene e o autocuidado com a epiderme das áreas afetadas, para evitar infecções microbianas oportunistas. Se tais infecções já estiverem presentes, deve-se instituir terapia com antibióticos e/ou antifúngicos, na dependência de cada caso, a fim de se evitar a recorrência das linfangites reticulares, que podem levar à forma grave de elefantíase (Brasil, 2009).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

Objetivo geral

Alcançar a meta de eliminação da filariose linfática enquanto problema de saúde pública.

Objetivos específicos

- Documentar a eliminação da doença enquanto problema de saúde pública no País.
- Evitar a reintrodução da FL nas áreas eliminadas ou introdução em áreas indenes em virtude de migração interna e entre países, garantindo a investigação epidemiológica e o tratamento de casos.
- Caracterizar o perfil epidemiológico dos portadores de morbidade filarial para orientar a rede de atenção no manejo adequado destes pacientes.

DEFINIÇÃO DE CASO

- **Suspeito:** indivíduo procedente ou que residiu em área endêmica de FL com manifestações clínicas da doença.
- **Confirmado:** indivíduo com presença de microfilária e/ou parasito adulto de *W. bancrofti*, detectado por exames laboratoriais e/ou por imagem.
- **Descartado:** caso suspeito que teve diagnóstico para outra etiologia.

NOTIFICAÇÃO

A FL não é uma doença de notificação compulsória em âmbito nacional. Porém, é necessário que as informações principais dos casos suspeitos sejam informadas ao Ministério da Saúde (Brasil, 2013), pelo e-mail doencasemeliminacao@saude.gov.br, a fim de que seja realizado o acompanhamento da devida investigação epidemiológica do caso com a confirmação ou descarte deles, bem como elaboração de relatório final.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Roteiro de Investigação Epidemiológica

Identificação do paciente

O Brasil encontra-se em fase de validação da eliminação da transmissão da FL e busca obter o certificado de eliminação da doença como problema de saúde pública. Atualmente, não há município com transmissão sustentada para a FL no País. Dessa maneira, a identificação do caso suspeito é extremamente importante, sendo necessária a comunicação do caso ao serviço de Vigilância Epidemiológica local para investigações complementares.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Na ocorrência de um caso suspeito deve-se realizar a coleta de dados clínicos e epidemiológicos, incluindo procedência do caso e coleta de dados para realização de diagnóstico diferencial, com o objetivo de confirmar ou descartar a suspeita diagnóstica.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

A confirmação do caso se dá por meio de exames laboratoriais e/ou de imagem, só após a confirmação do caso é que se realiza o tratamento do paciente com DEC.

Para identificação da área de transmissão

Atualmente, não há município com transmissão sustentada para a FL no País, são identificada áreas urbanas focais residuais dos municípios Recife, Olinda, Jaboatão dos Guararapes e Paulista em Pernambuco.

Coleta e remessa de material para exames

Em razão da baixíssima prevalência de filariose linfática no Brasil é necessário que a identificação do parasito ocorra em um laboratório de referência devendo o material biológico ser encaminhado ao Laboratório do Serviço de Referência Nacional em Filarioses (SRNF), do Instituto Aggeu Magalhães (IAM/Fiocruz-PE) (Brasil, 2021). No Manual de Coleta de Amostras Biológicas para Diagnóstico de Filariose Linfática por *Wuchereria bancrofti* (Brasil, 2008), encontra-se os procedimentos para adequada coleta de amostras.

Análise de dados

Devido ao pequeno número de casos, as análises de dados se dão por meio de epidemiologia descritiva simples.

Encerramento de casos

Para encerramento do caso é necessário a devida investigação dele com resultado da coleta de amostras. Devendo ser comunicado aos setores locais e hierarquicamente superiores, desde a confirmação até o descarte do caso.

Relatório final

É recomendado elaborar um relatório final descrevendo a investigação epidemiológica realizada, contendo dados de pessoa, tempo e lugar e as medidas adotadas para a prevenção de outros casos e controle da transmissão da doença.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

Tem como objetivo verificar a situação de prevalência do inseto vetor no ambiente e instituir medidas de redução da população de *Culex*, mediante a eliminação de seus criadouros, como recipientes com água parada, vasos, pneus velhos, reservatórios de água e latrinas.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Objetivos: diminuir a transmissão, a distribuição e a ocorrência da doença na população, e eliminar a FL como problema de saúde pública.

Estratégias: no Brasil, como estratégia para se atingirem as metas de eliminação da FL como problema de saúde pública, foi adotada prioritariamente a administração massiva de medicamentos (*Mass Drug Administration*– MDA) nas áreas onde persistia a transmissão da doença.

Administrou-se MDA com dose única anual de DEC à população em risco de infecção, ou seja, residente em área endêmica, durante quatro a seis anos. O MDA foi realizado nas áreas prioritárias que apresentaram prevalência >1% de microfilaremia ou de antígenos filariais circulantes, envolvendo tanto os casos positivos quanto a população sob risco de adquirir a infecção (área endêmica).

Após o período de MDA, foi implantada a metodologia de estudo da avaliação da transmissão (*Transmission Assessment Survey* – TAS por sua siga em inglês) (WHO, 2011), uma ferramenta que permite avaliar se houve redução da prevalência de infecção nas unidades de avaliação, mesmo na ausência de MDA.

REFERÊNCIAS

AGUIAR-SANTOS, A.M. *et al*. Filariasis. *In*: VERONESI, R., FOCACCIA, R. (org.). **Tratado de infectologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2021. v. 2, p. 2205-2234.

AMARAL, F. *et al*. Live adult worms detected by ultrasonography in human Bancroftian filariasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 50, n. 6, p.753-757, 1994.

ARAÚJO, P. S. R. de *et al*. Chiluria in a lymphatic filariasis endemic area. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 269, p. 1-5, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2022. Brasília DF: MS, 2022. 181 p. Disponível em https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf. Acesso em: 2 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Filariose Linfática**: manual de coleta de amostras biológicas para diagnóstico de Filariose Linfática por Wuchereria bancrofti. Brasília, DF: MS, 2008. 68 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/filariose_linfatica_manual.pdf. Acesso em: 7 fev. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância e eliminação da filariose linfática**. Brasília, DF: MS, 2009. 80 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_filariose_linfatica.pdf. Acesso em: 20 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. **Nota técnica n.º 9, de 2 de julho de 2013**. Orientações quanto à vigilância da filariose linfática. Brasília, DF: MS, 2013. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia/publicacoes/946-saude-de-a-a-z/filariose/24290-orientacoes-quanto-a-vigilancia-da-filariose-linfatica. Acesso em: 7 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia para diagnóstico laboratorial em saúde pública**: orientações para o sistema nacional de laboratórios de saúde pública. Brasília, DF: MS, 2021. 363 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/saude-politicas-publicas/guia-para-diagnostico-laboratorial-em-saude-publica.pdf/view. Acesso em: 5 ago 2022.

FONTES, G. *et al*. The microfilarial periodicity of Wuchereria bancrofti in north-eastern Brazil. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 94, n. 4, p.373-379, 2000.

FONTES, G.; ROCHA, E. M. M. Wuchereria bancrofti - Filariose linfática. *In*: NEVES, D. P. *et al*. (org.). **Parasitologia Humana**. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2016. cap. 35, p. 347-357.

MELO, P. F. A. S. *et al*. Avaliação do kit Filaria Detect ™ IgG4 produzido com o antígeno recombinante Wb123 para diagnóstico da filariose linfática no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 45, p. 1-5, 2021.

REY, L. Wuchereria bancrofti e Filariase Linfática. *In*: PARASITOLOGIA. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 627-638.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Monitoring and epidemiological assessment of mass drug administration in the global programme to eliminate lymphatic filariasis**: a manual for national elimination programmes. Genebra: WHO, 2011. 78 p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44580. Acesso em: 7 fev. 2021.

EQUIPE DE COLABORADORES

CAPÍTULO 4

Infecção pelo HIV e aids

Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, Alisson Bigolin, Ana Cristina Garcia Ferreira, Ana Mônica de Mello, Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Junior, Carmen Silvia Bruniera Domingues, Flavia Kelli Alvarenga Pinto, Gerson Fernando Mendes Pereira, Gilvane Casimiro da Silva, José Boullosa Alonso Neto, Mayra Gonçalves Aragón, Natalia de Campos Carvalho, Patrícia Carla dos Santos, Ronaldo de Almeida Coelho, Sérgio Ferreira Junior.

Hepatites virais

Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, Aline Almeida da Silva, Alisson Bigolin, Ana Mônica de Mello, Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Junior, Carmen Silvia Bruniera Domingues, Elton Carlos de Almeida, Flavia Kelli Alvarenga Pinto, Gerson Fernando Mendes Pereira, Gilvane Casimiro da Silva, José Boullosa Alonso Neto, Mayra Gonçalves Aragón, Patrícia Carla dos Santos, Ronaldo de Almeida Coelho.

Sífilis adquirida e em gestante e sífilis congênita

Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, Alisson Bigolin, Ana Monica de Mello, Carmen Silvia Bruniera Domingues, Flavia Kelli Alvarenga Pinto, Gerson Fernando Mendes Pereira, Gilvane Casimiro da Silva, Mayra Gonçalves Aragón, Patricia Carla dos Santos, Ronaldo de Almeida Coelho.

Síndrome do corrimento uretral masculino

Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, Álisson Bigolin, Ana Monica de Mello, Angélica Espinosa Barbosa Miranda, Carmen Silvia Bruniera Domingues, Flavia Kelli Alvarenga Pinto, Gerson Fernando Mendes Pereira, Gilvane Casimiro da Silva, José Boullosa Alonso Neto, Luiz Fernando Aires Júnior, Mayra Gonçalves Aragón, Pâmela Cristina Gaspar, Patrícia Carla dos Santos, Ronaldo de Almeida Coelho.

CAPÍTULO 5

Hanseníase

Alexandre Casimiro de Macedo; Alexandre Yomatsu de Paula Okumoto; Carmelita Ribeiro Filha Coriolano; Ciro Martins Gomes; Claudia Maria Escarabel; Eduardo de Souza Alves; Elaine Silva Nascimento Andrade; Fabiana Nunes Carvalho Pisano; Gustavo Laine Araújo de Oliveira; Jessica Resende Aguiar; Joeci Ferreira; Marcos Antonio Dias; Margarida Cristiana Napoleão Rocha; Margarida Maria Araújo Praciano; Maria José Chiabai; Natalia Fernandes de Andrade; Patrícia Pereira Lima Barbosa; Reagan Nzundu Boigny; Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues; Rodrigo Ramos de Sena; Rosilene Silveira e Silva; Sandra Maria Barbosa Durães e Sebastião Alves de Sena Neto.

Tuberculose

Artemir Coelho de Brito, Eduardo de Souza Alves, Fernanda Dockhorn Costa, Gabriela Tavares Magnabosco, Kleydson Bonfim Andrade Alves, Layana Costa Alves, Maria José Chiabai, Nicole Menezes de Souza, Patrícia Bartholomay Oliveira, Rodrigo de Macedo Couto, Daniele Gomes Dell Orti e Tiemi Arakawa.

Micobactérias não tuberculosas

Andressa Veras de Oliveira, Artemir Coelho de Brito, Daniele Maria Pelissari, Daniele Gomes Dell´Orti, Eduardo de Souza Alves , Erica Chimara Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Fernanda Dockhorn Costa, Gabriela Tavares Magnabosco, Gisela Unis, Jorge Luiz da Rocha, Kleydson Bonfim Andrade Alves, Layana Costa Alves, Liliana Romero Veja, Margareth Pretti Dalcolmo, Maria Cristina da Silva Lourenço, Maria de Lourdes Viude Oliveira, Maria José Chiabai, Nicole Menezes de Souza, Patricia Bartholomay Oliveira, Rimarcs Gomes Ferreira, Rodrigo de Macedo Couto, Sandra Jungblut Schuh, Sidney Bombarda e Sylvia Luisa Pincherle Cardoso Leão.

CAPÍTULO 6

Coccidioidomicose

Fernanda Dockhorn Costa, Flavio de Queiroz Telles, José Vidal, Kelsen Dantas Eulálio, Liline Maria Soares Martins, Marcia S.C.Melhem, Marcia dos Santos Lazéra, Maria Adelaide Millington, Maria José Chiabai, Nicole Menezes de Souza, Patricia Bartholomay Oliveira, Rodrigo de Macedo Couto, Rosely Maria Zancopé Oliveira, Sinaida Teixeira Martins, Zênia Monteiro Guedes dos Santos.

Criptococose

Daniel Wagner de Castro Lima Santos, Fernanda Dockhorn Costa, Flavio de Queiroz Telles, José Vidal, Marcello Mihailenko Chaves Magri, Marcia S.C.Melhem, Marcia dos Santos Lazéra, Maria Adelaide Millington, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda, Maria José Chiabai, Rodrigo de Macedo Couto, Rosely Maria Zancopé Oliveira, Sinaida Teixeira Martins, Zênia Monteiro Guedes dos Santos, Nicole Menezes de Souza.

Esporotricose

Daniel Wagner de Castro Lima Santos, Dayvison Francis Saraiva Freitas, Fernanda Dockhorn Costa, Flavio de Queiroz Telles Filho, Marcelo Yoshito Wada, Maria Adelaide Millington, Maria José Chiabai, Rodrigo de Macedo Couto, Sinaida Teixeira Martins, Vivyanne Santiago Magalhães, Zênia Monteiro Guedes dos Santos, Nicole Menezes de Souza.

Histoplasmose

Fernanda Dockhorn Costa, José Vidal, Marcia S.C. Melhem, Marcia dos Santos Lazéra, Maria Adelaide Millington, Maria José Chiabai, Rodrigo de Macedo Couto, Rosely Maria Zancopé Oliveira, Sinaida Teixeira Martins, Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, Zênia Monteiro Guedes dos Santos, Nicole Menezes de Souza.

Paracocciodiodomicose

Fernanda Dockhorn Costa, Flavio de Queiroz Telles, Kelsen Dantas Eulálio, Marcia S. C. Melhem, Marcia dos Santos Lazéra, Maria Adelaide Millington, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda, Maria José Chiabai, Rodrigo de Macedo Couto, Rosely Maria Zancopé Oliveira, Sinaida Teixeira Martins, Zênia Monteiro Guedes dos Santos, Nicole Menezes de Souza.

CAPÍTULO 7

Dengue, chikungunya e Zika

Alessandre de Medeiros Tavares, Aline Machado Rapello do Nascimento, Amanda Coutinho de Souza, André Luiz de Abreu, André Ricardo Ribas Freitas, Arnaldo Jorge Martins Filho, Aroldo Carneiro de Lima Filho, Camila Ribeiro Silva, Carlos Alexandre Antunes de Brito, Carlós Frederico Campelo de Albuquerque e Melo, Anne Aline Pereira de Paiva , Cassio Roberto Leonel Peterka, Claudio Maierovitch Pessanha Henriques, Cristiane Vieira de Assis Pujol Luz, Cristiano Fernandes da Costa, Cristina Takami Kanamura, Dalcy de Oliveira Albuquerque Filho, Dalton Pereira da Fonseca Júnior, Dalva Marli Valério Wanderley, Danielle Bandeira Costa Sousa Freire, Elisa Neves Vianna, Elizabeth Mitiko Konno de Lozada, Emerson Luiz Lima Araújo, Fabiano Geraldo Pimenta Júnior, Fabio Castelo Branco Fontes Paes Njaime, Flávia Emanuelle Moreira da Cruz, Gabriel Parra-Henao, Gamaliel Castillo Gutierrez, Giovanini Evelim Coelho, Héctor Gómez Dantés, Ima Aparecida Braga, Irina Nastassja Riediger, Jairo Andrés Méndez-Rico, Janice Mery Chicarino de Oliveira Coelho, Jaqueline Martins, João Marcelo de Souza Teixeira, José Braz Damas Padilha, Josivania Arrais de Figueiredo, Juliana Chedid Nogared Rossi, Jurandy Junior Ferraz de Magalhães, Kauara Brito Campos, Kilma Wanderley Lopes Gomes, Kristiane Carvalho Fialho, Larissa Arruda Barbosa, Laura Nogueira da Cruz, Livia Caricio Martins, Lucia Alves da Rocha, Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, Luisa Helena Monteiro de Miranda, Luiz Carlos Júnior Alcântara, Manoella do Monte Alves, Marcelo Joaquim Barbosa, Marcia Costa Otman Mendes, Maria da Glória Lima Cruz Teixeira, Maria do Carmo Rodrigues dos Santos Camis, Maria do Socorro da Silva, Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco, Maria Isabella Claudino Haslett, Marialva Tereza Ferreira de Araújo, Mário Sérgio Ribeiro, Melissa Barreto Falcão, Noely Fabiana Oliveira de Moura, Osmar José do Nascimento, Patrícia Carvalho de Sequeira, Paula Regina da Hora de O. Cavalcante, Paulo Sousa Prado, Pedro Luiz Tauil, Poliana da Silva Lemos, Priscila Leal Leite, Rafael Maciel de Freitas, Regina Maria Mello, Renato Pereira de Souza, Ricardo Augusto dos Passos, Ricardo Lourenço de Oliveira, Rivaldo Venâncio da Cunha, Roberta Gomes Carvalho, Rodrigo Fabiano do Carmo Said, Rodrigo Nogueira Angerami, Rômulo Henrique da Cruz, Sérgio Luiz Bessa Luz, Suely Nilsa Guedes de Sousa Esashika, Sulamita Brandão Barbiratto, Tatiana Mingote Ferreira de Azara, Vera Lúcia Carvalho da Silva.

Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika

João Matheus Bremm, Ruanna Sandrelly de Miranda Alves, Anne Aline Pereira de Paiva, Augusto César Cardoso-dos-Santos, Emerson Luiz Lima Araújo, Julia do Amaral Gomes, Ana Cláudia Medeiros de Souza, Lucilene Rafael Aguiar, Bárbara Cristina Alves da Silva, Demócrito de Barros Miranda Filho, Celina Maria Turchi Martelli, Lavínia Schüler-Faccini, Maria Teresa Vieira Sanseverino e Giovanny Vinícius Araújo de França.

Febre amarela

Alessandro Pecego Martins Romano, Cássio Ricardo Ribeiro, Cristiane Pereira de Barros, Daniel Garkauskas Ramos, Francieli Fontana Sutile Tardetti, Karina Ribeiro Leite Jardim Cavalcante, Lucimeire Neris Sevukha da Silva Campos; Maria Isabella Claudino Haslett; Marília Lavocat Nunes; Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega, Noely Fabiana Oliveira de Moura; Pedro Henrique de Oliveira Passos, Rodrigo Giesbrecht Pinheiro.

Febre do Nilo Ocidental

Alessandro Pecego Martins Romano, Daniel Garkauskas Ramos, Karina Ribeiro Leite Jardim Cavalcante, Noely Fabiana Oliveira De Moura, Marcelo Adriano da Cunha e Silva Vieira, Maria Isabella Claudino Haslett, Marília Lavocat Nunes, Pedro Henrique de Oliveira Passos, Rodrigo Giesbrecht Pinheiro.

CAPÍTULO 8

Doença de Chagas

Alberto Novaes Ramos Júnior, Alejandro Luquetti Ostermayer, Alessandra Viana Cardoso, Ana Maria Jansen, Ana Yecê das Neves Pinto, Cléber Galvão, Cristiane Medeiros Moraes de Carvalho, Dalva Marli Valério Wanderley, Eliana Furtado, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Mayara Maia Lima, Marcelo Yoshito Wada, Marcos Takashi Obara, Maria Aparecida Shikanai Yasuda, Priscilleyne Ouverney Reis, Rafaella Albuquerque e Silva, Renato Vieira Alves, Sebastião Aldo Valente, Vera Valente, Orlando Marcos Farias de Sousa, Swamy Lima Palmeira, Veruska Maia da Costa.

Leishmaniose tegumentar americana

Ana Maria Jansen, Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury, Armanda Schubach, Camila Fernanda dos Santos Santana, Cássio Ricardo Ribeiro, Edelberto Santos Dias, Elizabeth Rangel, Fátima Conceição Silva, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Geane Maria de Oliveira, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Jackson Maurício Lopes Costa, José Angelo Lauletta Lindoso, Jeffrey Shaw, José Nilton Gomes da Costa, Kathiely Martins dos Santos, Laura Ney Marcelino Passerat Sillans, Lucas Edel Donato, Luiz Henrique Santos Guimarães, Marcia Hueb, Marcia Leite de Sousa Gomes, Maria Helena Franco Morais, Maria Valdrinez Campana Lonardoni, Marcelo Yoshito Wada, Maurício Vilela, Paulo Chagastelles Sabroza, Rafaella Albuquerque Silva, Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, Sergio Mendonça, Sinval Pinto Brandão Filho, Swamy Lima Palmeira, Tania Maria Pacheco Schubach, Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves, Wagner Alexandre Costa, Waneska Alexandra Alves.

Leishmaniose visceral

Ana Maria Jansen, Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury, Armanda Schubach, Camila Fernanda dos Santos Santana, Cássio Ricardo Ribeiro, Edelberto Santos Dias, Elizabeth Rangel, Fátima Conceição Silva, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Geane Maria de Oliveira, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Jackson Maurício Lopes Costa, José Angelo Lauletta Lindoso, Jeffrey Shaw, José Nilton Gomes da Costa, Kathiely dos Santos, Lucas Edel Donato, Marcia Leite de Sousa Gomes, Kathiely Martins dos Santos, Laura Ney Marcelino Passerat Sillans, Lucas Edel Donato, Luiz Henrique Santos Guimarães, Marcia Hueb, Marcia Leite de Sousa Gomes, Maria Helena Franco Morais, Maria Valdrinez Campana Lonardoni, Marcelo Yoshito Wada, Maurício Vilela, Paulo Chagastelles Sabroza, Rafaella Albuquerque Silva, Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, Sergio Mendonça, Sinval Pinto Brandão Filho, Swamy Lima Palmeira, Tania Maria Pacheco Schubach, Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves, Wagner Alexandre Costa, Waneska Alexandra Alves.

Malária

Anderson Coutinho da Silva, Camila Pinto Damasceno, Edília Sâmela Freitas Santos, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Gilberto Gilmar Moresco, Jessica de Oliveira Sousa, Joyce Mendes Pereira, Klauss Kleydmann Sabino Garcia, Liana Reis Blume, Marcelo Yoshito Wada, Marcela Lima Dourado, Marcio Pereira Fabiano, Marcia Helena Maximiano Faria de Almeida, Pablo Sebastian Tavares Amaral, Paola Barbosa Marchesini, Poliana de Brito Ribeiro Reis, Ronan Rocha Coelho.

CAPÍTULO 9

Esquistossomose mansoni

Carlos Graeff Teixeira, Daniela Vaz Ferreira Gómez, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Gleice Maria dos Santos, Martin Johannes Enk, Marcelo Yoshito Wada, Maria de Fátima Costa Lopes, Otávio Pieri, Sérgio Murilo Coelho de Andrade.

Geo-helmintíases

Carlos Graeff Teixeira, Daniela Vaz Ferreira Gómez, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Gleice Maria dos Santos, Martin Johannes Enk, Marcelo Yoshito Wada, Maria de Fátima Costa Lopes, Otávio Pieri, Sérgio Murilo Coelho de Andrade.

Tracoma

Daniela Vaz Ferreira Gómez, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Marcelo Yoshito Wada, Maria de Fátima Costa Lopes, Norma Helen Medina.

Oncocercose

Andreia de Pádua Careli Dantas, Daniela Vaz Ferreira Gómez, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, João Luiz Pereira de Araújo, Marcelo Yoshito Wada, Maria de Fátima Costa Lopes.

Filariose linfática

Abraham Cezar de Brito Rocha, Ana Maria Aguiar dos Santos, Daniela Vaz Ferreira Gómez, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Gilberto Fontes, Karina Silva Fiorillo, Líbia Roberta de Oliveira Souza, Sérgio Murilo Coelho de Andrade, Marcelo Yoshito Wada, Maria de Fátima Costa Lopes, Zulma Maria de Medeiros.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
CLIQUE AQUI e responda a pesquisa.

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.bvsms.saude.gov.br

DISQUE SAÚDE 136

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Governo Federal